

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1969

N°

4

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Pierre DELORT

né le 3 Octobre 1940

à VIC-SUR-CERE (Cantal)

Présentée et soutenue publiquement le 24 Janvier 1969

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES LESIONS ANATOMIQUES ET DE L'EVOLUTION
DU POUMON DE FERMIER

Président : M. MOLINA Professeur
Membres du Jury : M. CUVELIER Professeur
M. MEYNIEL Professeur
M. DELAGE Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1969

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Pierre DELORT

né le 3 Octobre 1940

à VIC-SUR-CERE (Cantal)

Présentée et soutenue publiquement le 24 Janvier 1969

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES LESIONS ANATOMIQUES ET DE L'EVOLUTION
DU POUMON DE FERMIER

Président : M. MOLINA Professeur
Membres du Jury : M. CUVELIER Professeur
M. MEYNIEL Professeur
M. DELAGE Professeur



UNIVERSITE DE CLERMONT
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : G. MEYNIEL
Assesseur : M. COULET

Doyen honoraire : M. CUVELIER
Directeur honoraire : M. MERLE
Professeurs honoraires : Mme BLANQUET, MM. BUREAU
GAUTHIER, POMME.

I - Professeurs Titulaires

MM. BARRIER	Clinique Chirurgicale A
BASTIDE	Chimie Biologique et Pharmacodynamie
BAUDON	Clinique Obstétricale
BERGER	Chimie Analytique
BERGERON	Pathologie Médicale
COULET	Botanique et Microbiologie
CUVELIER	Hydrologie et Climatologie
DASTUGUE	Biochimie Médicale
DAUPHIN	Chimie Pharmaceutique et Toxicologie
DELAGE	Anatomie Pathologique
FEBVRE	Pharmacie Galénique
GRAS	Clinique Médicale A
JACQUEMET	Technique Chirurgicale
JALLUT	Séméiologie Médicale
LATAIX	Pathologie Chirurgicale
MERCIER	Anatomie
MEYNIEL	Biophysique Médicale
MOLINA	Clinique Pneumo-Phtisiologique
PETIT	Médecine Légale et Médecine Sociale
POROT	Clinique Neurologique et Psychiatrique
POURRAT	Matière Médicale
M ^{le} RAMPON	Thérapeutique
ROUHER	Clinique Ophtalmologique
TERRASSE	Clinique Médicale B
THIEBLOT	Physiologie
THOMAS	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
TRONCHE	Pharmacie Chimique
TURCHINI	Histologie et Embryologie
VAURS	Bactériologie et Hygiène
WILLEMIN-CLOG	Clinique Médicale Infantile

II - PROFESSEUR TITULAIRE A TITRE PERSONNEL

M. CHAMPEIX	Médecine légale et Médecine du Travail
M. VIALLET	Electro-Radiologie

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ALFIERI	Biophysique Médicale
CLUZEL	Bactériologie
DUCHENE-MARULLAZ	Physiologie
MENUT	Pédiatrie et Puériculture
GERMAIN	Clinique chirurgicale B

IV - MAITRE DE CONFERENCES AGREGES

Mle CHATONIER	Chimie minérale et Minéralogie
Mme GAILLARD	Physique pharmaceutique
Mme MOINADE	Médecine générale et Thérapeutique
M. PIGNIDE	Médecine générale
Mme POURRAT	Botanique
M. VENRIES DE LAGUILLAUMIE	Anatomie pathologique

V - AGREGES

MM. FOURRIER	Orthopédie
HOUDARD	Chirurgie Générale
JANNY	Neuro-Chirurgie
RENARD	Pneumo-Phtisiologie
TOURNILHAC	Neurologie et Psychiatrie

VI - DELEGUES DANS LES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFERENCES

MM. MALET	Histologie et embryologie
MARCEIX	Médecine générale et Thérapeutique
PLAGNE	Cancérologie

Attaché Principal : M. BERTHON
Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner, ni approbation ni improbation. (Délibération en date du 6 juin 1956).

A la MEMOIRE

de mon GRAND-PERE et de mon BEAU-PERE

A mon EPOUSE et mes ENFANTS

A mes PARENTS et GRANDS-PARENTS

A toute MA FAMILLE et BELLE-FAMILLE

A tous mes MAITRES

A tous mes AMIS

/

A tous les MEDECINS de ma FAMILLE

A mon PERE

Le Docteur Maurice DELORT

Croix de guerre

Chevalier de la Légion d'Honneur

Notre rêve est de suivre ses traces.

/

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur MOLINA
Professeur de Clinique pneumo-
phtisiologique
Médecin des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette
thèse

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur CUVELIER

Doyen Honoraire de la Faculté
Professeur d'Hydrologie et
Climatologie
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre National du
Mérite
Commandeur des Palmes Académiques
Chevalier de la Santé Publique

Monsieur le Professeur MEYNIEL

Doyen de la Faculté
Professeur de Biophysique
Docteur en Sciences
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de guerre T.O.E.
Officier des Palmes Académiques

Monsieur le Professeur DELAGE

Professeur d'Anatomie Pathologique
Biologiste des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

Qui ont bien voulu juger ce
modeste travail.

A Monsieur le Docteur MARCHEIX

Pour l'amabilité qu'il
a toujours manifestée à
notre égard.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT

Monsieur le Professeur CUVELIER

Monsieur le Professeur POROT

Monsieur le Docteur BOURDEIX

Monsieur le Docteur PLANCHE

Qui ont guidé nos premiers
pas dans la médecine.

A tous ceux qui nous ont aidé pour
l'élaboration de ce travail.

Madame le Docteur Michèle MEZARD

Madame le Docteur FUNCK-CUSSAC

Monsieur le Docteur J.C. CHEMINAT

Monsieur RAGONNAUD

Mademoiselle THOMAS

/

A Monsieur le Docteur Jean MEZARD

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Médecin du Centre Hospitalier
d'Aurillac
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a inspiré ce
travail.

En témoignage de notre respectueuse
gratitude pour l'extrême bonté
qu'il nous a toujours manifestée.

I N T R O D U C T I O N

Parmi les affections bronchopulmonaires professionnelles en milieu agricole, la maladie du "Poumon de Fermier", secondaire à l'inhalation d'éléments de foin moisi, tient une place privilégiée en raison des problèmes de pathologie générale qu'elle soulève.

De plus, cette maladie considérée comme rare en France est, en fait, assez commune et elle a fait l'objet, ces dernières années, de nombreuses observations cliniques. Elle est devenue une entité anatomo-bioclinique bien individualisée.

Ces deux raisons : intérêt de pathologie générale et réalité dans le cadre de la pathologie professionnelle des agriculteurs, nous ont incité à préparer ce travail.

C'est dans le courant de l'année 1967 que nous avons eu l'occasion de suivre à l'Hôpital d'AURILLAC, dans le Service du Docteur J. MEZARD, l'évolution jusqu'à la mort d'un cas spécialement intéressant de maladie du poumon de fermier. C'est au cours de l'hospitalisation de ce malade que le diagnostic fut porté.

Il est intéressant de revoir toute l'histoire de ce malade et c'est cette longue évolution que nous proposons de rapporter ainsi que l'étude anatomopathologique des pièces d'autopsie et de plusieurs biopsies pulmonaires -d'autres malades-.

Après un rappel épidémiologique, climatologique et clinique, nous rapporterons trois observations comportant chacune une étude anatomopathologique : biopsie pulmonaire ou autopsie.

Puis nous étudierons la spécificité des lésions anatomopathologiques ainsi que les acquisitions récentes amenées par le microscope électronique. Monsieur le Professeur DELAGE et Madame le Docteur FUNCK-CUSSERIE du Laboratoire d'Anatomopathologie de la Faculté de Médecine de CLERMONT ont étudié le granulome et identifié diverses souches d'actinomyètes responsables de la maladie.

Enfin, après une étude pathogénique et évolutive de l'affection, nous essaierons de la situer dans le cadre des pneumopathies végétales d'origine professionnelle.

P R E M I E R E P A R T I E

=====

CHAPITRE I - DEFINITION - HISTORIQUE

CHAPITRE II - CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES

CHAPITRE III - CLIMATOLOGIE REGIONALE

CHAPITRE IV - RAPPEL CLINIQUE

CHAPITRE I

DEFINITION - HISTORIQUE

On désigne sous le nom de poumon de fermier une affection caractérisée cliniquement par des accidents dyspnéiques consécutifs à l'inhalation de débris végétaux (foin ou grain) moisés, provoquant une granulomatosse pulmonaire diffuse.

Si la première description précise de la maladie est celle de Campbell, qui l'observa en 1932 chez les agriculteurs manipulant le foin, il semble, en fait, qu'elle ait été connue beaucoup plus tôt.

Ramazzini, en 1713, la signalait dans son livre "De Morbus Artificum Diatriba", chez les "Mesureurs et Tamiseurs de grains". La tradition populaire a toujours eu notion du danger de ces nuages de poussière provoqués par la manipulation du foin ou du grain moisi.

D'autres auteurs (Fawcitt, Duncan, Tornell, Hoffman) confirmaient bientôt les premières constatations et en 1953 Fuller dressait le premier tableau d'ensemble, en apportant des données étiologiques et cliniques de l'affection grâce à l'étude de 32 cas.

Le substratum anatomique en a été précisé en 1958 par Dickie et Rankin. Il s'agit d'une pneumonie interstitielle granulomateuse aiguë dont les caractéristiques se sont récemment dégagées des recherches de Pepys et ses collaborateurs en 1962.

CHAPITRE II

CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES

Cette affection qui touche plus souvent l'homme 81 % des cas que la femme, se rencontre de préférence chez l'adulte jeune.

Elle s'observe surtout durant les années pluvieuses lorsque le foin a dû être engrangé, humide. Elle présente un caractère saisonnier : de novembre à avril, quand le bétail nourri à l'étable, oblige l'agriculteur à manipuler le foin dans des locaux mal aérés et où l'empoussiérage est considérable (Le foin "fume", disent-ils).

On conçoit alors que cette maladie soit particulièrement fréquente dans les régions d'élevage à climat humide.

En Angleterre, on estime que plus de 1 000 cas sont diagnostiqués, chaque année, d'après Staines et Forman. Elle est d'ailleurs reconnue dans ce pays comme maladie professionnelle, depuis 1965. Elle est aussi fréquente aux U.S.A., dans la région des Grands Lacs, au Canada et dans les Pays Scandinaves.

En France, la maladie a été portée à la connaissance des praticiens par Even, en 1947, sous le nom de maladie de "batteurs en grange" et diverses observations ont été apportées par Raton, Rongières, Pesle et Touraine.

Depuis quelques années, et particulièrement depuis la mise au

point de méthodes de diagnostic sérologique, les observations se sont multipliées dans les régions particulièrement humides de la France : Nord (Voisin et Biguet), dans l'Ouest (Doby) et en Auvergne où l'équipe de Monsieur le Professeur MOLINA a réalisé un travail considérable.

CHAPITRE III

CLIMATOLOGIE REGIONALE

Si nous étudions la thèse présentée en 1964 par Monsieur le Docteur H. JOUBARD, Pharmacien, sur l'Hydrologie et la Climatologie du Bassin de VIC-SUR-CERE (Cantal), nous voyons que notre région, au climat océanique froid, est particulièrement humide.

Cette étude est doublement intéressante puisqu'elle a été menée, pendant 12 ans, de 1952 à 1964, période durant laquelle un de nos malades a travaillé dans les fermes du voisinage.

Le régime des pluies dans cette région, tout en étant variable, est particulièrement important ainsi que l'indique le tableau suivant.

MOIS	MOYENNE de 1952 à 1964	MINI	MAXI
Avril	115	7,3 en 1955	308,7 en 1959
Mai	131,5	60,4 en 1957	218,3 en 1959
Juin	114,5	44,6 en 1962	206,3 en 1963
Juillet	119,6	15,5 en 1952	226,1 en 1961
Août	145,8	21,8 en 1953	380 en 1954
Septembre	136	69,4 en 1955	193,3 en 1952
Octobre	137	41,1 en 1957	332,4 en 1960

Moyenne annuelle sur ces 12 cas : 1 883,4 mm

Moyenne mensuelle sur ces 12 cas : 156,7 mm

Du fait de l'altitude du bassin, supérieure à 700 m, la première récolte de fourrage se fait à partir de la deuxième quinzaine de mai, dans les vallées et de quinze à trente jours plus tard en altitude. Les moissons se font selon le temps, au mois d'août ou septembre et les regains ou seconde coupe de fourrage aux mois de septembre et octobre.

Durant les années particulièrement défavorables, on enregistre de 15 à 20 jours de pluie par mois. Les précipitations se font sous forme d'orage en été et d'averses en automne. La plupart de ces précipitations sont journalières et ont lieu en fin de soirée, pour les orages et dans la nuit pour les averses.

Cela ne permet pas, malheureusement, d'obtenir une récolte parfaitement sèche et le foin, une fois stocké en grange, va fermenter, provoquant la prolifération d'actinomycètes thermophiles dont le plus nocif semble être le *Thermopolyspora Polyspora*.

CHAPITRE IV

RAPPEL CLINIQUE

On peut schématiquement décrire trois types de manifestations cliniques qui peuvent se succéder chez un même malade : manifestations aiguës, subaiguës ou chroniques.

- Manifestations aiguës :

Elles apparaissent 8 à 10 heures après la manipulation du foin. Mais, les malades n'établissent pas toujours le rapport entre leur travail et les troubles respiratoires.

C'est alors le tableau d'une bronchopneumopathie aiguë fébrile avec un syndrome pseudogrippal : fièvre, frissons, lassitude et, fréquemment, des céphalées à type de migraines pulsatiles, sueurs, toux et surtout dyspnée importante pseudo-asthmatiforme.

L'examen clinique met en évidence soit des signes de bronchite, soit plus souvent des râles fins, humides, disséminés dans les deux champs pulmonaires avec une prédominance aux bases.

Classiquement, cette phase ne s'accompagne pas de modifications radiologiques, mais il est possible d'observer une micronodulation très discrète sur les deux champs pulmonaires qui échappe à l'examen radioscopique.

L'évolution se fait vers la guérison rapide en trois ou quatre jours, sans complications, ni séquelles, sous l'influence d'un traitement symptomatique banal. Parfois cette évolution peut se compliquer brusquement de pneumothorax spontané (Dickie).

Cet épisode ressemble beaucoup à un accès de grippe et, dans la plupart des cas, le malade ne consulte pas son médecin. Ces faits seront retrouvés à l'interrogatoire.

Des formes suraiguës existent (Hoër). Le tableau évoque la miliaire tuberculeuse devant l'intensité de la dyspnée, de la cyanose, la micronodulation diffuse et étendue des deux champs pulmonaires. La mort peut survenir dans un délai de quinze jours à trois semaines.

- Manifestations subaiguës :

Observées après inhalation répétée de petites quantités de foin moisi, elles sont marquées par l'installation progressive d'une dyspnée accompagnée d'une toux fréquente, brève avec expectoration séro-muqueuse. Il s'y associe un état pseudo-grippal avec température à 38, 38°5 et une asthénie particulièrement marquée.

A l'examen, on découvre des râles ronflants ou crépitants.

La radiographie pulmonaire montre un aspect de miliaire fine au niveau des bases et des régions moyennes.

L'évolution est progressive, l'épisode pathologique durant le plus souvent trois ou quatre semaines, parfois plus, malgré la thérapeutique.

Les modifications radiologiques peuvent persister de trois à six mois.

Cette forme clinique est beaucoup plus invalidante et amène bien souvent le malade à consulter son médecin à ce stade. On sait, en effet, combien le paysan est dur au travail et ne s'arrête guère facilement pour maladie.

- Manifestations chroniques :

La répétition des accidents aigus et subaigus finit par entraîner l'apparition d'une fibrose pulmonaire. Le tableau clinique est alors celui d'une insuffisance respiratoire chronique progressivement

croissante. La dyspnée devient constante à l'effort, avec bronchite chronique et expectoration séro-muqueuse, exceptionnellement hémoptoïque. La cyanose est fréquente dans les cas sévères. Parfois, on découvre un hippocratisme digital. L'état général est relativement bien conservé.

Parfois on est en présence d'une suite de syndromes : sueurs, amaigrissement, anorexie et asthénie, évoquant une tuberculose pulmonaire d'autant plus qu'il existe à la radiographie des images réticulo-micronodulaires. Les opacités sont souvent à la limite de la visibilité, de taille inférieure à 1 mm, mises en évidence par la technique des radiographies en agrandissement direct, régulièrement réparties dans les deux champs pulmonaires. Il n'existe pas d'adénopathies médiastinales.

Ces images radiologiques regressent souvent spontanément en un mois environ, lorsque le malade est isolé du contagé, en milieu hospitalier, par exemple ; mais elles peuvent persister plus longtemps et on peut voir apparaître des opacités confluentes, nuageuses, plus denses.

Les complications graves de l'insuffisance respiratoire vont alors apparaître à ce stade : poussées d'insuffisance respiratoire aiguë, surinfection bronchique, fibrose pulmonaire, défaillance cardiaque.

Cette atteinte broncho-pulmonaire est en rapport habituellement avec une exposition prolongée et répétée.

L'amélioration ne peut être obtenue qu'au prix de l'éloignement de l'exposition, c'est-à-dire au prix de l'éloignement de la ferme. Et nul n'ignore qu'en France, la population agricole est celle qui est la plus handicapée pour un reclassement professionnel.

DEUXIEME PARTIE

=====

OBSERVATIONS

1ère observation : POUMON DE FERMIER RECENT

2ème observation : POUMON DE FERMIER ASSOCIE A DES LESIONS
DE FIBROSE PULMONAIRE

3ème observation : EVOLUTION D'UN POUMON DE FERMIER VERS
L'INSUFFISANCE CARDIO-RESPIRATOIRE

—

PREMIERE OBSERVATION

Madame J... Jeanne, âgée de 54 ans, cultivatrice, est hospitalisée le 22 juin 1966 dans le Service du Professeur MOLINA pour signes d'imprégnation tuberculeuse avec image miliaire du poumon.

En dehors de quelques épisodes bronchitiques durant sa jeunesse, elle avait présenté, au mois de mai 1964, une dyspnée d'effort avec crises asthmatiformes matinales, une altération de l'état général, un amaigrissement, des sueurs nocturnes, de l'anorexie. Ces crises de dyspnée avaient été étiquetées Asthme et traitées par Célestène et Inophylline.

A l'entrée à l'Hôpital Sabourin, on note à l'auscultation de gros râles bronchiques bilatéraux ; la radiographie montre un aspect réticulo-micronodulaire très fin, bien mis en évidence par les radiographies en gros plan, tandis que les tomographies montrent l'absence d'adénopathies médiastinales. Les bacilloscopies en série sont négatives, de même que les cultures sur milieu de Loewenstein. La réaction tuberculinique et l'intradermo-réaction à 50 unités sont négatives.

A la Bronchoscopie, on note des sécrétions muco-purulentes en pelotons : après aspiration, l'arbre bronchique est tout à fait normal ; sur le liquide de broncho-aspiration : BK = 0 ; cytologie : pas de cellules anormales, éosinophiles très nombreux.

L'exploration fonctionnelle respiratoire (spirométrie et gaz du sang) est normale. Les tests allergologiques cutanés aux pneumallergènes courants sont négatifs. On pratique alors une biopsie pulmonaire.

Examen anatomo-pathologique : Professeur DELAGE.

Dans le fragment examiné, on note un épaissement diffus du septum alvéolaire, caractérisé par une néoformation fibrillaire assez importante et un granulome épithélioïde et gigantomaculaire, en l'absence de toute nécrose.

Cet aspect pourrait être compatible avec un diagnostic de tuberculose, mais aussi de maladie de Besnier-Boeck-Schaumann ou de lésions de résorption de corps étrangers ; au microscope polarisant, on note parfois l'existence de cristaux biréfringents associés à une discrète anthracose. Après micro-incinération, il n'existe aucun résidu.

Mais, en interrogeant soigneusement la malade, on trouve des antécédents de manipulation de foin moisi et de grain et leur rapport étroit avec les manifestations pulmonaires. La radiographie du 8 juillet, comme celle du 23, montrait déjà, sans aucun traitement, une amélioration importante.

Madame J... Jeanne va reprendre progressivement du poids. Dès le mois d'août, l'aspect radiologique est pratiquement normal. L'étude immuno-électrophorétique montre dans le sérum, quelques semaines plus tard, la présence d'un arc spécifique de précipitation avec l'antigène thermophilus polyspora.

La malade sort le 28 octobre. Elle est revue en consultation depuis près de trois ans et son état est très satisfaisant.

En résumé : Chez cette malade de 54 ans, existait une altération progressive de l'état général avec image pulmonaire miliaire. Une biopsie pulmonaire révèle un granulome interstitiel. La régression des images se fait spontanément.

Les arguments étiologiques (fermière manipulant du foin et du grain moisissés), anatomiques (granulome interstitiel) et évolutifs (guérison spontanée après éloignement du milieu de la ferme), nous permettent de faire le diagnostic du "poumon de fermier", confirmé ultérieurement par immuno-électrophorèse.

DEUXIEME OBSERVATION

M. B..., 48 ans, cultivateur dans le Bourbonnais, présente, depuis dix ans, un état dyspnéique avec toux, expectoration, douleurs thoraciques et fièvre.

Cet état pathologique qui apparaît huit heures parès des travaux de battage va se prolonger trois semaines et marque le début d'une série de crises dyspnéiques pseudo-asthmatiformes se produisant après manipulation de foin mouillé, crises dont la durée sera beaucoup plus brève. Le nombre des crises est difficile à préciser. Certains épisodes dyspnéiques semblent plus intenses. L'un d'eux, à Noël 1965, s'accompagne de fièvre (38°5), d'asthénie, d'amagrissement (6 kg).

Le malade est admis dans le Service de Clinique Pneumo-Phtisiologique le 10 mai 1966.

A ce stade, il n'accuse qu'une dyspnée d'effort. L'examen clinique ne montre qu'un hyppocratisme digital discret, le cliché standard, un semis à peu près généralisé aux deux champs pulmonaires d'opacités micronodulaires à contours flous, prédominant aux bases où elle tendent à confluer, intéressant aussi les zones supérieures où elles sont reliées entre elles par des images de réticulation.

L'exploration fonctionnelle fait apparaître un syndrome restrictif très net. La gazométrie met en évidence une hypoxie au repos (paCO₂ : 75 mm ; SaO₂ : 93 %) sans hypercapnie (paCO₂ : 42 mm ; pH : 7,39 ; CO₂ total plasmatique : 58,2 volumes). Le test à l'acétylcholine est négatif à 2 000 Y. Enfin, la diffusion alvéolo-capillaire est très abaissée (DCO : 12,3 ml/mn/mm de Hg).

Les recherches de B.K. sont négatives. La numération formule sanguine et la vitesse de sédimentation sont normales.

Tous ces critères font penser à une maladie de "Poumon de fermier" typique mais l'étude immunologique ne décèle aucun arc de précipitation tant en double diffusion d'Ouchterlony (effectué avec Thermopolyspora polyspora et les extraits de 5 foins d'origine différente) qu'en immuno-électrophorèse (en présence de Thermopolyspora polyspora et d'extraits de deux sortes de foin).

De retour dans sa ferme, le malade ne respecte pas avec assez de rigueur les mesures d'éviction. Il est réhospitalisé le 24 octobre 1966. A ce moment, on relève des modifications radiologiques : accentuation des opacités dont certaines sont de taille supérieure, apparition de nombreuses images kystiques dont le diamètre atteint 3 mm et rétraction pulmonaire avec surélévation diaphragmatique. L'étude fonctionnelle montre une aggravation du syndrome restrictif, une nouvelle diminution de la diffusion alvéolo-capillaire.

Il est revu pour la troisième fois le 25 octobre 1967 et, devant l'aggravation des symptômes fonctionnels, une biopsie pulmonaire est pratiquée.

Le poumon est rétracté avec quelques bulles. L'examen histologique révèle des lésions extrêmement complexes. De prime d'abord, on note l'existence de bulles à revêtement tantôt cubique ou endothélioforme, tantôt giganto-cellulaire qui sont cernées par un tissu fibreux dense et sont isolées dans un parenchyme considérablement modifié. En effet, les espaces intersticiels sont épaissis par de larges trousseaux de collagène entre lesquels on trouve d'assez nombreux lymphocytes souvent groupés en îlots. Les vaisseaux présentent des signes d'endovascularite aboutissant par endroits à une oblitération complète de la lumière ainsi que quelques fibres musculaires lisses. Les alvéoles restants sont très modifiés, souvent méconnaissables, limités par un revêtement tantôt cubique, tantôt en voie de métaplasie cylindrique. Ce dernier phénomène explique le nombre apparemment très élevé de "pseudo-bronchioles" dans cette région sous-pleurale du poumon.

Il s'agit là d'images complexes associant une fibrose interstiциelle très importante, une métaplasie cylindrique du revêtement alvéolaire et des bulles limitées par un revêtement giganto-cellulaire dont il est difficile de s'expliquer l'origine.

De tels aspects évoquent assez une fibrose pulmonaire évolutive,

cependant, nous n'avons trouvé dans la littérature aucun cas absolument superposable, pas même les cas de syndrome d'Hamman et Rich en fin d'évolution.

Dix jours après cette biopsie, le malade présente un état d'insuffisance respiratoire aiguë. La polypnée et la cyanose s'accroissent malgré le traitement. Le malade meurt en quelques heures.

En résumé : Il s'agit d'un agriculteur de 48 ans qui présente une histoire typique de "poumon de fermier" (épisodes dyspnéiques et fébriles apparus depuis dix ans et déclenchés par la manipulation de foin moisi) et chez lequel l'immuno-électrophorèse faite tardivement n'a pas révélé de précipitines. L'évolution se faisant sous le masque d'une fibrose pulmonaire, il a été décidé de faire une biopsie pulmonaire qui montre une sclérose interstitielle très importante, une métaplasie bronchique du revêtement alvéolaire, des bulles limitées par un revêtement giganto-cellulaire et des formations en cocardes, PAS positives.

Il s'agit donc probablement dans ce cas d'une forme associée de poumon de fermier. On y retrouve, en effet, outre une sclérose interstitielle organisée, des phénomènes contingents qui sont : une pneumatose interstitielle très différente de l'emphysème interstitiel classique et des lésions alvéolaires avec modifications qualitatives du mucus.

Les moyens d'investigations actuels, y compris l'étude immunologique du sérum sont, ici, insuffisants pour préciser les causes exogènes possibles de ces lésions. Il y a là un bel exemple de ce que l'on peut appeler une "pathologie par addition" où les réactions immunologiques du tissu pulmonaire sont masquées par une série de réactions non spécifiques.

TROISIEME OBSERVATION

Monsieur T... Jean, 43 ans, est adressé dans le Service du Docteur J. MEZARD au Centre Hospitalier Henri-Mondor à AURILLAC, le 21 décembre 1966, par le Docteur M. DELORT à VIC-SUR-CERE, dans un état d'insuffisance cardio-respiratoire.

Né le 18 août 1923 à Oradour, dans le Cantal, célibataire, pas de famille, ouvrier agricole, habitant MURAT dans le Cantal.

Mais ce malade n'a jamais travaillé à l'usine de Murat où l'on traite les diatomées fossiles.

Il a travaillé en divers points du Cantal : RAULHAC, Canton de VIC-SUR-CERE, altitude 850 m, SAINT-SATURNIN, Canton d'ALLANCHE, altitude 1 000 m, essentiellement dans des fermes où l'on ne pratique que l'élevage

En dehors des maladies de l'enfance, rien à signaler.

Dès 1958, il présentait une dyspnée d'effort. Les premiers examens pratiqués en 1959 l'ont été en raison de cette dyspnée et de l'érythrocyanose importante qu'il présentait.

On notait à cette époque : G.R. : 8 000 000 - Leucocytes : 6 200, FORMULE normale - Plaquettes : 270 000 - Myélogramme : une érythroblastose considérable. D'autres examens montraient une V.S. normale, une urée normale, une albuminurie légère à 0,15.

A l'examen clinique, on notait une cyanose intense du visage, une rate pratiquement normale.

Devant ce tableau, l'hypothèse d'une maladie de Vaquez a été soulevée et le malade a subi un traitement par phosphore radioactif.

Au bout de trois semaines, il est revenu dans le Cantal où il a repris son travail avec des dyspnées, cyanose et épisodes congestifs au moindre froid.

Au cours de sa deuxième hospitalisation en 1966, il a été envoyé à PARIS dans le Service du Docteur BOUVRAIN, Hôpital LARIBOISIÈRE. Là, il a subi un bilan cardiaque et un bilan pulmonaire.

Cathétérisme : Oxymétrie :

- pas de shunt - Débit cardiaque : 4,15,
- Désaturation périphérique : 88 %.

Pressions :

- capillaire : 6,
- artère pulmonaire : 30 (38/27),
- ventricule droit : 39 (5/7),
- oreillette droite : 5.

Ce cathétérisme qui montre au total une augmentation des pressions, dans les cavités droites et une désaturation périphérique a permis d'éliminer :

- Un coeur pulmonaire chronique par thrombose de l'artère pulmonaire car le D.C. est à 4,15 et il est possible de prendre la pression pulmonaire,
- Une cardiopathie congénitale (hypothèse d'ailleurs peu vraisemblable).

Ce cathétérisme a permis de conclure à un coeur pulmonaire chronique par broncho-pneumopathie.

Les résultats des explorations pulmonaires renseignent sur la nature de cette pneumopathie.

Volumes et débits :

- Syndrome restrictif et obstructif sévère avec distension alvéolaire vraie,
- Ventilation alvéolaire normale en valeur absolue, mais représentant une fraction trop petite de la ventilation totale.

Distribution :

Distribution très hétérogène de l'air inspiré.

Hématose :

Gaz du sang : légère désaturation avec chute nette de la pression partielle de O₂ du sang artériel et important hypercapnie.

Mesures effectuées le 10.5.68

VOLUMES PULMONAIRES
(ETES)

	Valeur théorique	Valeur mesurée	<u>Mesurée</u> 100 théorique
Vol. courant		400 ml	
V. R. I.		600 ml	
V. R. E.		400 ml	
C. V.	4 020 ml	1 400 ml	35 %
V. R.	1 280 ml	1 500 ml	117 %
C. F. R.		1 900 ml	
C. P. T.	5 300 ml	2 900 ml	55 %
<u>V. R.</u>	24,2 %	52 %	
CPT.			

DEBITS

Fréquence		22	
Vm (vol. minut)		8 l 8	
VO ₂ (STED)		260 ml	
ER	25 à 30	34 l	
VEMS	3 040 ml	500 ml	16 %
<u>VEMS</u> 100	75,5 %	34 %	
CV			

ESPACE MORT

Physiol.		179 ml	
VA efficace		3,1 l	
<u>VA</u>		0,41	
VT			

DISTRIBUTION ALVEOLAIRE DES GAZ

	Mesurée	Théorique
PA O2	122 m Hg	104 mn Hg
PA CO2	39,4 mn Hg	10 mn Hg
Argon entre les vol. 750 - 1150		
inspiration unique	36,4 %	1,3 %
Azote, élimination 7'		2,5 %

GAZ DU SANG ET EQUILIBRE ACIDE BASE

Pa O2	65 mn Hg	75 mn Hg
Sa O2	93 %	97 %
Pa CO2	60 mn Hg	40 mn Hg
CO2 total	75 vol.	
Hématocrite	65 %	
FH	7,39	7,40
Gradient PA O2 - Fa O2		9 mn Hg
Gradient PA O2 - PA O2 (O2 12-14 %)		10 n Hg
Gradient PA O2 - Pa O2 (O2 109 %)		35 mn Hg

Le diagnostic porté fut : bronchopneumopathie chronique avec emphysème vraisemblable. Une fibrose pulmonaire pure semble être exclue.

Monsieur T... a été très amélioré par le traitement qui comportait diurétiques, Corticoïdes et Théophylline.

Depuis ce moment-là, il n'a plus fait aucun travail et est passé dans plusieurs Centres Hospitaliers et Maisons de Repos.

EXAMEN -

A son arrivée dans le service, le 21 décembre 1966, Monsieur T... présentait une dyspnée d'effort et de décubitus très marquée, une cyanose considérable surtout au niveau du visage, sur la face palmaire digitale, avec turgescence des jugulaires.

On notait l'absence de température et d'hypocratisme digital.

- Examen clinique :

1 - Thorax d'emphysémateux avec respiration d'emphysème :

sibilants, ronflants. Enorme tirage sus-sternal.

Par moment, des poussées asthmatiformes très marquées.

2 - Coeur : pas de signes de Harzer. Etalement du choc de la pointe ; pas de frémissement.

Rythme rapide régulier : 130. Galop droit, présystolique.

T. A. toujours basse : 10/17.

3 - Abdomen : foie cardiaque : un travers de main, douloureux, avec réflexe hépatojugulaire. Pas d'ascite, ni de circulation collatérale. Pas de splénomégalie. Enfin, on notait un oedème et une oligurie variables.

- Radiographie :

De face, coeur augmenté de volume surtout au niveau de l'arc inférieur gauche ; grosse saillie du ventricule droit. Grosses artères pulmonaires.

L'examen de la trame pulmonaire montre des images de nodulations assez denses, à contours flous, tendant à confluer aux bases et donnant un aspect d'infiltration nuageuse.

Caractères négatifs : absence d'adénopathies médiastinales, de réaction pleurale et de cavité.

En scopie, hyperclarté à la périphérie du parenchyme, jeu diaphragmatique limité.

- Electrocardiogramme :

Hypertension pulmonaire très importante avec augmentation de P2. Coeur pulmonaire : axe droit, zone de transition très déportée à gauche, bloc droit.

- Examens de laboratoire :

Devant un tel tableau et avec les résultats des différents examens déjà pratiqués, l'hypothèse d'une maladie de poumon de fermier fut portée.

Une immunoélectrophorèse pratiquée par le Laboratoire de Monsieur le Professeur J. BIGUET, au Centre Hospitalier de LILLE, montrait six arcs de précipitations, tant en double diffusion d'Outcherlony qu'en immuno-électrophorèse à Thermopolyspora polyspora.

Le diagnostic de poumon de fermier, immunologiquement confirmé, était porté.

De nombreux examens complémentaires ont été pratiqués. Parmi ceux-ci, nous retiendrons une V.S. basse : 1 - 2. Les examens de crachats, recherche de BK dans les crachats et tubages, ont toujours été négatifs.

Cuti et intradermoréaction à la tuberculine négatives.

Formule et numération montrent surtout une augmentation très importante des Globules Rouges avec taux d'Hémoglobine à 117.

L'état du malade n'a pas permis de faire des tests cutanés.

L'étude des gaz du sang montre : pH normal ; hypoxie au repos avec une pO₂ à 60 mmHg, une légère hypercapnie à 46.

Parmi les autres examens de laboratoire, nous noterons une diminution importante de créatinine, des 17 cétostéroïdes et 17 hydroxycétostéroïdes dans les urines.

Il n'a pas été pratiqué de bronchoscopie, ni de spirométrie, en raison de l'état d'asphyxie permanente où se trouvait ce malade.

EVOLUTION -

Malgré l'oxygénothérapie, les corticoïdes et diurétiques, ainsi que de nombreuses petites saignées de 100 à 200 cc, l'état d'insuffisance cardio-respiratoire s'est aggravé, d'autant plus que durant son séjour, Monsieur T... a présenté des poussées d'insuffisance ventriculaire droite.

Monsieur T... est mort en état d'insuffisance cardiaque le 6 octobre 1968. L'autopsie a été pratiquée le lendemain.

Dès l'ouverture du thorax, on note l'absence d'adhérences pleurales, un poumon de couleur normale, un très gros coeur avec énorme VD, un gros foie, une rate sensiblement normale, de petites capsules surrénales.

Poids des pièces :

Foie : 1,700 kg
Poumons : gauche : 1,100 kg - droit : 1,300 kg
Rate : 160 gr
Reins : 280 gr.

Les cultures de prélèvement pulmonaire pratiquées sur milieu de Saboureaud à 37°, 45°, 50° et 55° ont toutes été négatives.

EN RESUME : Chez cet ouvrier agricole de 43 ans, en état d'insuffisance respiratoire avec emphysème et coeur pulmonaire chronique, devant l'aspect radiologique, la profession du malade, une immunoélectrophorèse demandée a permis le diagnostic, celui-ci sera confirmé par l'étude anatomique.

1 - EXAMEN MACROSCOPIQUE -

Les poumons parvenus fixés présentent des lésions rétractiles à limites irrégulières dont la taille varie de 1 à 2 mm. L'une d'elles atteint même 3 x 2 cm. Leur distribution est assez régulière. En périphérie de ces zones de condensation, on note des plages d'emphysème bulleux relativement peu développées.

2 - EXAMEN HISTOLOGIQUE -

a) Poumon : Ces plages de condensation rétractile correspondent à des foyers de pneumonie intersticielle. Ces lésions intersticielles sont focales et particulièrement importantes. Les lésions alvéolaires plus disséminées sont aussi moins intenses. Les lésions intersticielles sont constituées pour la plupart par une fibrose arrangée autour des capillaires montrant une apparition fréquente de fibres de collagène. Le squelette élastique tend à se fragmenter, voire à disparaître. Cette fibrose intersticielle présente un aspect purement cicatriciel sur la plupart des champs observés.

Par place, on assiste à son apparition au cours de l'évolution de granulomes encore actifs. Tantôt il s'agit de nodules intersticiels épithélioïdes et giganto-cellulaires sans formation de véritables follicules. Les cellules géantes sont de type généralement macrophagiques et non pas de type Langhans.

Au contraire, dans d'autres localisations, il s'agit de granulomes à corps étrangers, autour d'un matériel exogène qui ne s'éclaire pas

en lumière polarisée. Une origine végétale semble très probable.

Les lésions endo-alvéolaires sont de type réactionnel, banal, endo-alvéolite végétante, voire endo-alvéolite giganto-cellulaire avec résorption de nombreux pigments hématiques à l'intérieur de cellules alvéolaires mobilisées caractéristiques du "Poumon Cardiaque".

Dans les territoires périphériques et de façon très localisée, on note l'existence de corps hyalins sphériques, concentriques, positifs à la réaction de SCHIFF-MAC-MANUS contenant des débris protidiques dans le centre et dont l'aspect est très comparable à ce qu'on trouve dans la protéinose alvéolaire (Maladie du Surfactan). La focalisation de ces phénomènes doivent les faire considérer comme contingents.

Enfin, le parenchyme pulmonaire est le siège d'un emphysème de type parenchymateux par rupture des cloisons inter-alvéolaires qui prédominent dans les régions sous-pleurales où elles deviennent véritablement bulleuses.

Il s'agit donc en conclusion de l'association de granulomes dits du "Poumon du Fermier" avec des granulomes à corps étrangers d'origine végétale vraisemblable, ainsi que des lésions de sclérose rétractile intersticielle et d'emphysème que l'on peut considérer comme contingentes. L'insuffisance cardiaque est manifeste en raison de la résorption endo-alvéolaire des pigments ferriques d'origine hématogène.

b) Ganglions lymphatiques : Anthracose intense.

c) Reins : Pastillations centripètes sous-capsulaires d'un certain nombre de glomérules associées à un léger infiltrat sous-capsulaire caractéristique d'un certain degré de néphrite chronique ascendante.

d) Rate : Atrophie des corpuscules. Hyalinisation artériolaire.

TROISIEME PARTIE

=====

CHAPITRE I - SPECIFICITE DES LESIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

CHAPITRE II - ETUDE DU GRANULOME ET IDENTIFICATION DES
ACTINOMYCETES RESPONSABLES DE LA MALADIE
EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

CHAPITRE III - IMMUNOLOGIE

—

CHAPITRE I

SPECIFICITE DES LESIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Dans tous les cas que nous venons d'observer, il existe des facteurs morphologiques communs et des facteurs divergents.

Les facteurs communs proviennent du nombre limité de mode réactionnel du mésenchyme actif pulmonaire en face d'une agression quelconque. Les facteurs morphologiques divergents peuvent s'interpréter ou bien, dans le sens de caractères spécifiques à certaines étiologies, ou bien comme des particularités épisodiques contingentes sous la dépendance, non pas de l'agression, mais du terrain.

Dans la première de ces hypothèses, il est bien évident que la spécificité d'un granulome permettra un diagnostic étiologique exact ; dans la seconde, au contraire, le diagnostic étiologique ne se fera qu'en associant les données morphologiques aux courbes de l'immunoélectrophorèse.

Envisageons, en premier lieu, les caractères communs de ce granulome.

1° - Le granulome est composé de deux parties distinctes : l'une mésenchymateuse, l'autre alvéolaire. La réaction alvéolaire est parfaitement classique : turgescence des cellules, transformation macrophagique des petites cellules alvéolaires, augmentation du nombre des figures myéliniques probablement en rapport avec un trouble du surfactant.

Nodule intersticiel : On reconnaît plusieurs nodules centrés par des cellules géantes qui sont entourées de cellules de type réticulaire et d'une couronne lymphocitaire. A noter : l'absence de structures folliculaires caractéristiques de la tuberculose. Ici, le diagnostic différentiel est aisé.

Microscopie optique : G.R.S. 2 500 direct
Hématine. Eosine . Safran.

Toutes ces modifications, lorsqu'elles se poursuivent, peuvent être suivies pendant très longtemps d'une restitution "ad integro" du revêtement alvéolaire, ensuite on observe la constitution d'un véritable tissu de granulations et passage à l'alvéolite végétante. En dehors de toute thérapeutique (cortisone), le processus se résoudra en un cal cicatriciel fibreux, qui interdira définitivement la fonction alvéolaire. Le malade décèdera alors d'insuffisance respiratoire si ces lésions sont généralisées.

2° - Le granulome interstitiel se produit à partir des seules cellules péricytaires des capillaires interalvéolaires. Il y a multiplication de ces cellules, migration, multinucléation qui vont jusqu'à reproduire de véritables cellules de Langhans, phénomène qui semble identique à celui de la tuberculose, par exemple. Le caractère morphologique de ce granulome réside essentiellement dans l'épaississement des cloisons interalvéolaires, par prolifération de ces cellules mésothéliales entre lesquelles se logent les leucocytes mono et poly nucléaires classiques.

Il faut souligner que de nombreux monocytes constituant de ce granulome se révèlent au microscope électronique, être en réalité, des plasmocytes plus ou moins modifiés. Ces granulomes interstitiels aboutissent à des sortes de follicules de très petites tailles dont la superposition sur les clichés radiologiques provoque un aspect miliaire peu éloigné de la miliaire tuberculeuse d'où la difficulté du diagnostic différentiel. Il s'agit là des lésions d'un granulome évolutif qui peut guérir. De nombreuses images nous montrent que ces guérisons sont les plus fréquentes.

Mais ce granulome peut, au contraire, continuer à évoluer comme l'examen ultrastructural nous l'indique. Les fibres collagènes et les fibres élastiques qui formaient, avant l'apparition du granulome, le squelette orienté de l'alvéole, vont disparaître dans le tissu de granulation et être remplacées par un néo-collagène de caractère différent, en particulier, en raison de la modification de la périodicité. Il ne s'agit plus de fibres collagènes physiologiques, mais d'un collagène cicatriciel, non orienté et parfaitement pathologique. Sans nier la possibilité ultérieure de résorption de ce néo-collagène, il ne semble pas, dans nos cas, que cette cicatrice puisse involuer. Bien au contraire, nous voyons dans notre troisième cas ces lésions interstitielles fixées sous forme d'une pneumopathie interstitielle sclérogène définitive.

Nous voyons donc s'établir des lésions granulomateuses, au début péricytaires, puis folliculaires et gigantomaculaires, puis sclérogènes

qui aboutissent, en fin de compte, à une cicatrice définitive non rétractile interdisant toute reconstitution du parenchyme pulmonaire. Ce mode réactionnel n'est pas spécifique d'une étiologie déterminée, mais il entre dans le cadre de la pathologie générale des granulomes appliquée au poumon.

Les autres lésions morphologiques variables selon nos cas pourraient être envisagées, soit comme des caractères spécifiques d'une étiologie, soit au contraire comme des caractères contingents dépendant du terrain.

Les granulomes de résorption gazeux macrophagiques et giganto-cellulaires que l'on observe dans le cas n° 2 sont sous la dépendance d'une ségrégation d'une zone bronchiolaire très certainement d'origine cicatricielle. Certes, il s'agit là d'un phénomène qui n'est guère courant, mais qui, justement, en raison de son extrême rareté, ne peut être considéré, jusqu'à présent, comme spécifique du poumon de fermier. Il nous apparaît comme la simple conséquence d'une mise "hors circuit" d'un lobule pulmonaire par une sclérose cicatricielle située en aval. Eventuellement de nouvelles observations pourraient venir modifier ce point de vue, mais à notre connaissance, elles n'ont pas été signalées.

D'autres lésions ont été constatées dans le cas n° 3 consistant en des dépôts bronchioloalvéolaires de "petites perles" PAS positives, mucus positif, de structure concentrique, centrées par un débris protéique, parfois en cours de calcification. Elles nous semblent être des images intermédiaires selon les champs, observés entre ce que l'on rencontre dans la protéinose alvéolaire et dans la microlithiase alvéolaire. Mais, à la différence de ces deux dernières affections, ces corps concentriques ne s'observent ici qu'épisodiquement, de place en place et dans les régions du parenchyme pulmonaire qui sont justement les plus atteintes par le processus de sclérose interstitiel. C'est pour ces raisons que nous ne pouvons pas les considérer comme spécifiques. Il nous semble, au contraire, qu'il s'agit là d'une évolution particulière des polysaccharides, dans une enceinte close.

Cette hypothèse de travail ouvrirait éventuellement des perspectives de recherche pouvant se révéler productive, en ce qui concerne l'étiologie de la protéinose alvéolaire.

Il existe enfin un troisième ordre de caractère morphologique spécifique puisque dans notre cas n° 3 on trouve également des débris végétaux inclus dans des cellules macrophagiques. Il s'agit là, évidemment, de caractères spécifiques qui montrent l'entité anatomo-clinique propre du poumon de fermier.

Pneumopathie intersticielle à corps étrangers : A noter l'existence de volumineux macrophages intersticiels multinucléés autour de corps étrangers allongés de nature végétale probable. La réaction alvéolaire est ici intense (surtout en bas, à droite).

Microscopie optique : G.R.S. 2 500 direct

Hématie. Eosine. Safran.

Les différentes lésions : granulome intersticiel au stade aigu, fibrose au stade chronique avec transformations bulleuses ainsi que la présence de corps étrangers d'origine végétale, ont été retrouvées déjà par Dickie et Rankin et tout récemment par SEAL.

CHAPITRE II

ETUDE DU GRANULOME ET IDENTIFICATION DES ACTINOMYCETES RESPONSABLES DE LA MALADIE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

LE GRANULOME -

Les cellules géantes renferment deux à trois noyaux homogènes, denses, grossièrement ovoïdes, à contours crénelés : les nucléoles sont peu développés. Le cytoplasme pauvre en organites renferme peu d'éléments figurés en dehors des ribosomes. Les mitochondries sont de petite taille. Le réticulum cytoplasmique est représenté par des vésicules à parois lisses ou garnies de ribosomes. L'appareil de Golgi comprend quelques amas vésiculo-sacculaires. Ces cellules qui sont manifestement de nature réticulaire et d'origine péricytaire peuvent subir une série de transformations. Leur cytoplasme se charge d'inclusions graisseuses ou de corps denses de type lysosome, témoignant de leur activité macrophagique.

Autour de la cellule géante, existe une prolifération d'éléments qui s'apparentent par leur morphologie aux cellules réticulaires et présentent constamment des signes d'activité macrophagique. On observe entre ces cellules de nombreux plasmocytes qui traduisent probablement une réaction immunologique locale.

A proximité des granulomes, le revêtement alvéolaire est très modifié. Les cellules prolifèrent, elles s'accroissent étroitement les unes aux autres et sont dépourvues de prolongements cytoplasmiques. Leur volume est considérablement augmenté. La membrane cellulaire est contournée, digi-

Cellule péricytaire plurinucléaire :

Présence de nombreux lysosomes et mitochondries.

Appareil de Golgi très développé, en bas à droite.

Microscopie électronique. G.R.S. 5 000 direct.

Réaction alvéolaire : La cellule alvéolaire bien reconnaissable grâce à ses microvillosités est très riche en lysosome et également en corps lamellaires. Il s'agit là d'une cellule alvéolaire en voie de transformation macrophagique.

Microscopie électronique : G.R.S. 5 000 direct.

tée, hérissée de micro-villosités. Les corps lamellaires habituellement rencontrés dans le cytoplasme des cellules alvéolaires sont beaucoup plus abondants que dans le revêtement alvéolaire normal. De plus, ces cellules contiennent de nombreux lysosomes de structure plus ou moins homogène. Enfin, correspondant aux classiques cellules à poussières, on trouve dans la lumière alvéolaire des cellules desquamées plurinuclées. Ces cellules, en dépit de leur caractère macrophagique, possèdent dans leur hyaloplasme des corps de type lamellaire qui semblent signer leur origine alvéolaire et que nous n'avons jamais observés dans les cellules géantes.

IDENTIFICATION DES SOUCHES -

L'apport de la microscopie électronique semble actuellement importante, en ce qui concerne l'identification des spores responsables. Plusieurs méthodes peuvent être envisagées.

1 - La mise en évidence directe des spores de thermopolyspora et autres thermophiles dans le granulome. Mais, cette observation directe se révèle pratiquement impossible en routine, étant donné le nombre infime de chances que l'on a d'en rencontrer sur une grille.

2 - Au contraire, les méthodes indirectes d'identification grâce au microscope électronique sont relativement simples. Il s'agit de cultiver une souche provenant d'un foin incriminé et d'observer cette culture au microscope électronique, de comparer le type de micro-organismes trouvés à une culture effectuée à partir d'une biopsie pulmonaire et éventuellement une culture à partir de produits de sécrétion. Cette dernière méthode nous paraît la plus facile et nous espérons la voir employée bientôt.

La comparaison des types morphologiques de ces différentes souches étant simple, la précision du diagnostic dépend également de la comparaison des résultats morphologiques aux arcs de précipitation. Du point de vue morphologique, un certain nombre de souches ont été isolées qui possèdent des caractères spécifiques.

Tableau des principaux actinomycètes thermophiles responsables de la maladie du Poumon de Fermier. Microscopie électronique G.R.S. 28 000 direct.

Thermopolyspora. Souche anglaise Grégory.
Microscopie électronique G.R.S. 28 000 direct.

Cultures de foin d'un de nos malades correspondant très certainement à la souche anglaise. G. REGORY.
Microscopie électronique G.R.S. 28 000 direct.

CHAPITRE III

IMMUNOLOGIE

Divers examens complémentaires contribuent à tracer le profil immunologique de l'affection.

1° - Les tests cutanés aux pneumallergènes courants (squames d'animaux, poussière, poussière de meunerie, de paille, de foin) sont négatifs, prouvant l'absence d'anticorps réagins. Exceptionnellement, on a retrouvé des réactions, locales, seulement, à des moisissures (mélange m3 de l'Institut Pasteur surtout).

L'injection d'extraits du foin incriminé ou de Thermopolyspora polyspora a donné des réponses peu fidèles, avec réaction semi-retardée oedémateuse, aux extraits les plus concentrés.

2° - L'inhalation d'acétylcholine ne provoque pas de bronchospasme. Celle du foin incriminé ou de Thermopolyspora polyspora, provoque en huit à dix heures une réaction clinique et gazométrique analogue à la poussée spontanée, irréversible par l'adrénaline.

3° - L'existence d'anticorps précipitants, anti-foin moisi et anti-actinomyètes thermophiles, dans le sérum de ces malades est la caractéristique immunologique essentielle de la maladie.

C'est PEPYS, en 1962, qui mit en évidence, le premier, l'existence d'anticorps spécifiques anti-foin moisi qu'il appela Farmer's Lung

Hay ou F.L.H. Par la suite, avec son équipe, il montra que l'activité antigénique la plus puissante était due à un actinomycète thermophile, *Thermopolyspora polyspora*, qui se développe en grand nombre dès que le foin s'échauffe, dans certaines conditions d'humidité et d'alcalinité. Ces résultats ont été corroborés depuis par de multiples chercheurs.

A - TECHNIQUE D'ETUDE -

Depuis un an environ, le laboratoire de la Chaire de Pneumoph-tisiologie de la Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand, sous la Direc-tion de Monsieur AIACHE, a pratiqué la recherche systématique de ces anti-corps dans les sérums de 150 malades, tous agriculteurs, pour tenter d'établir une confrontation entre les données cliniques et les résultats biologiques (des examens de contrôle, dans le personnel médical et para-médical, n'ont jamais montré de précipitines aux antigènes utilisés).

On a employé l'immunoélectrophorèse en gélose selon Grabar et la double diffusion en gélose d'Ouchterlony (qui a cependant paru moins sélective).

Ont été utilisés :

1 - *Thermopolyspora polyspora*. Il est préparé à partir de cul-tures solides à 50°. Après congélations et décongélations successives du milieu, le liquide est exprimé, filtré sur Seitz, dialysé et lyophilisé.

2 - Foins préparés par trois techniques : foin total dégraissé par l'éther, extrait par une solution de Coca durant dix jours, filtré, dialysé, lyophilisé ; ensemencements de poussière de foin sur des cul-tures à 37°, puis préparation identique à celle de *Thermopolyspora* ; ensemencements à 50°.

Les foins utilisés provenaient de la ferme du sujet testé et de celles d'autres malades. Des essais ont été réalisés avec du foin lavé, du foin d'été, du foin d'hiver sec (Tableau I).

Tableau I	
<u>ANTIGENES UTILISES</u>	
THERMOPOLYSPORA POLYSPORA	
Souche Anglaise	- Souche Hollandaise
MICROMONOSPORA VULGARIS	
MICROMONOSPORA MELANOSPORA	
THERMOACTINOMYCES GLAUCUS	
THERMOACTINOMYCES VIOLACEUS	
EXTRAIT DE FOIN DIVERS	
(Clermont-Ferrand . La Rochelle . Aurillac)	

Dans tous les cas *Thermopolyspora polyspora* a été utilisé et lorsque la réaction était négative, des extraits de foin, si possible, celui manipulé par le malade ou d'autres choisis parmi les plus allergéniques.

Les résultats sont consignés dans le tableau II.

- Tableau II -

Recherche de précipitines anti-foin et anti-actinomycètes thermophiles chez 150 sujets :

	Nombre de sujets	Poumons de fermiers	Bronchopne- mopathies diverses
Arcs antithermopolyspora polyspora ++	38	27	11
Deux arcs anti-foin + ..	29	5	24
Pas d'arc.....	83	3	80
T o t a l.....	150	35	115

B - ANALYSE DES CAS TYPIQUES -

Dans 35 cas de poumons de fermier, affirmés par la clinique, la radiographie, le retentissement fonctionnel ou les lésions anatomiques (biopsie pulmonaire ou autopsie), on trouve les résultats suivants :

a) 27 fois (77 %) des anticorps anti-*Thermopolyspora polyspora* (un à quatre arcs) : 11 fois un arc, 8 fois deux arcs, 4 fois trois arcs, 4 fois quatre arcs, 1 fois six arcs (notre cas n° III).

b) 5 fois (14 %), on a trouvé au moins 2 arcs de précipitation avec les extraits du foin du malade ou d'autres foin. Dans ces cas, les recherches ont été plus poussées. On a utilisé des extraits multiples : foin total, extraits de culture à 37° (contenant surtout des moisissures), extraits de culture à 50° (contenant les actinomycètes thermophiles), foin lavé.

Les résultats ont été très variables : parfois les précipitines ont été obtenues avec les cultures à 37° et 50°, d'autres fois avec un seul des extraits.

On espère par l'étude immunologique approfondie de ces cas,

identifier l'origine de l'antigène, moisissures ou actinomycètes. En tout cas, il n'a jamais été constaté de précipitation en utilisant le foin lavé, éliminant ainsi une origine antigénique localisée dans la fibre végétale elle-même.

c) Enfin 3 fois (9 %), on n'a retrouvé aucun ou un seul arc de précipitation net avec l'un des foins utilisés. Cependant, dans un cas, l'étude anatomique a montré avec certitude l'existence de lésions étendues et avancées de poumon de fermier.

Nous retrouvons donc la primauté de *Thermopolyspora polyspora* comme principal allergène du foin moisi ; ce qui a été constaté non seulement chez nos malades auvergnats, mais aussi chez les sujets venant de Suisse ou d'Allemagne.

Ceci confirme les résultats de PEPYS qui, en Angleterre, chez 205 malades, retrouvait dans 89 % des cas, des anticorps FLH et parmi ceux-ci, 87 % d'anti-*Thermopolyspora polyspora*. Les mêmes constatations ont été faites par KOBAYASCHI et RANKIN, aux Etats-Unis. Le nombre d'arcs ne semble pas en rapport avec l'intensité des symptômes et le stade évolutif.

Les recherches de l'école lilloise sur les activités enzymatiques identifiables sur les arcs de précipitation laissent espérer une étude plus spécifique et une identification plus poussée des protéines antigéniques (BIGUET).

Si un anticorps anti-*Thermopolyspora polyspora* n'est pas retrouvé, le diagnostic ne peut cependant être éliminé : on connaît l'existence d'autres actinomycètes (en particulier *Micromonospora vulgaris*, isolé par WENZEL et EMANUEL d'une biopsie pulmonaire). C'est dire l'intérêt, en l'absence actuelle de cultures pures de ces actinomycètes, de pratiquer sur une même plaque d'immunoélectrophorèse des tests avec divers extraits de foin et en particulier celui du malade.

L'origine même du pouvoir antigénique ne peut encore être identifiée (autre actinomycète, thermophile ou non, moisissures), mais la présence de précipitines reste un bon argument diagnostic. Enfin, l'interprétation des cas certains de poumons de fermier authentiques, sans précipitines décelables, même au foin du malade, est plus délicate. Les anticorps peuvent avoir disparu, alors que la réaction granulomateuse se poursuit (comme pour certains corps étrangers) ou bien les anticorps peuvent être en si grande quantité que la réaction de précipitation ne se produit pas.

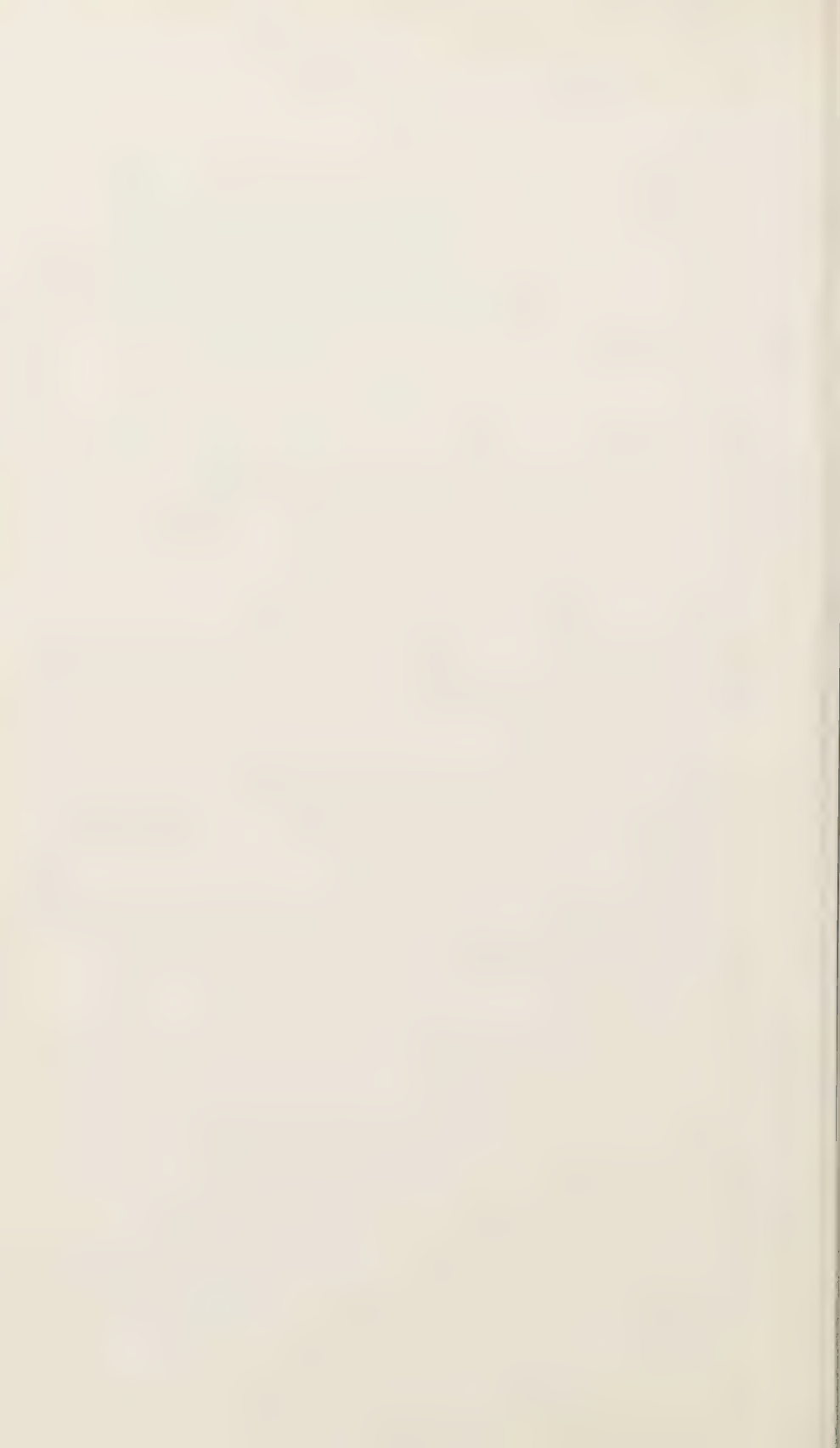
- Tableau III -

Tests in vitro

	NOMBRE DE SUJETS	POUMON DE FERMIER	BRONCHOPNEUMO- PATHIES DIVERSES
T . P .	44	33	11
FOIN	65	12	53
0	<u>128</u>	<u>3</u>	<u>125</u>
T o t a l	237	48	189
<u>Légende</u> : T.P. : résultat positif à Thermopolyspora Foin : résultat positif aux extraits de foin 0 : résultats négatifs			

C - SPECIFICITE DES PRECIPITINES -

115 malades, agriculteurs, présentaient des broncho-pneumopathies diverses, dont 42 fois un asthme. D'autres fois, il s'agissait de tuberculose, de cancer ou de broncho-emphysème. Dans 80 cas (69,5 %), aucun arc de précipitation n'est retrouvé. 24 fois (21 %) des arcs de précipitation sont décelés (au moins deux à divers extraits de foin et parfois à celui du malade). Enfin, dans 11 cas (9,5 %), il existait un ou plusieurs arcs anti-Thermopolyspora polyspora : un arc dans 9 cas, deux arcs dans 2 cas. Il est difficile de savoir si ces sujets présentent une forme purement biologique de l'affection ou s'ils sont des candidats à la maladie. Comme pour l'aspergillose, la présence d'anticorps indique seulement le contact préalable avec l'allergène mais le rôle pathogène des précipitines n'est pas démontré avec certitude.



Q U A T R I E M E P A R T I E

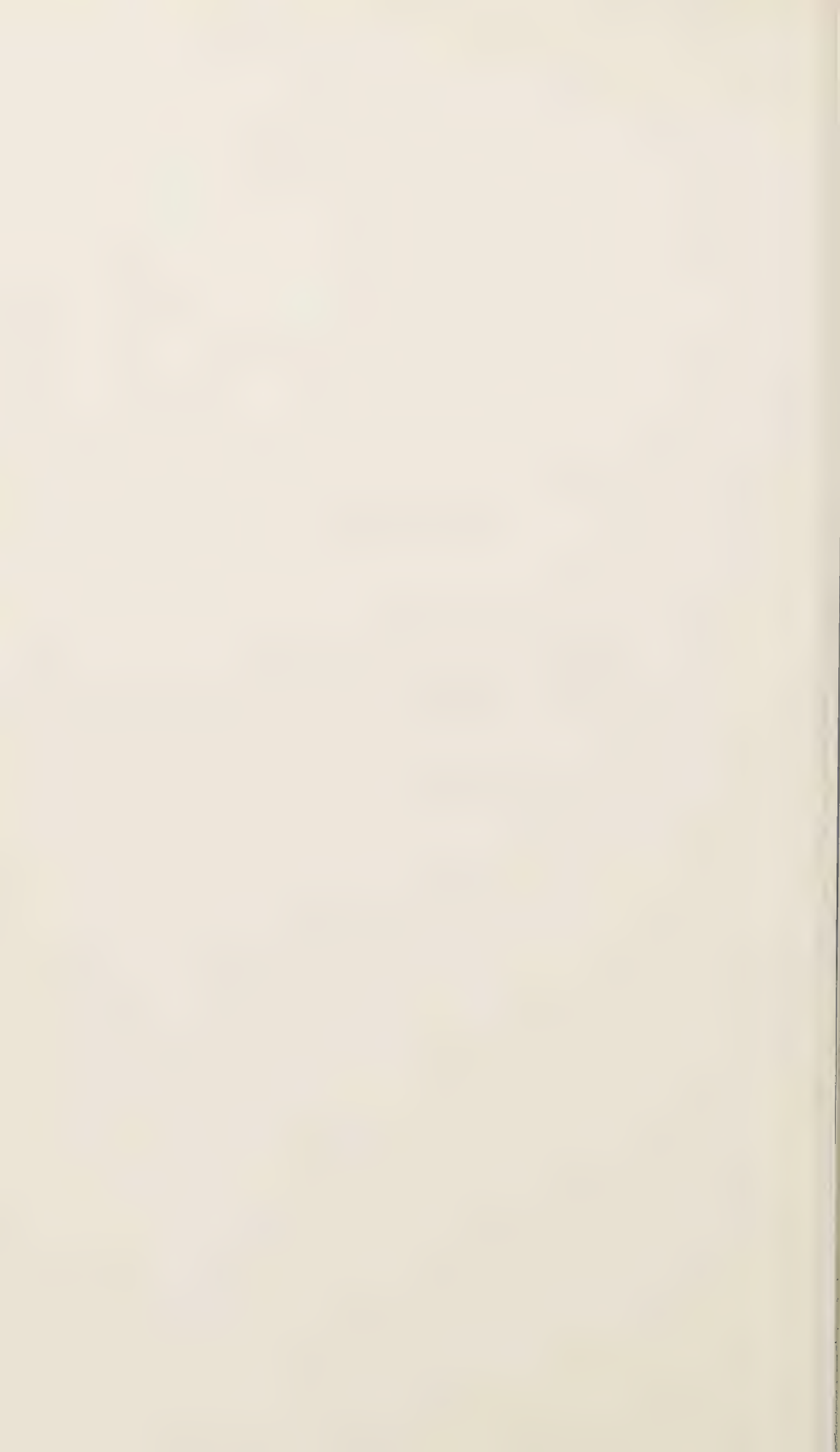
=====

CHAPITRE I - PHYSIOPATHOGENIE

CHAPITRE II - NOSOLOGIE - PLACE DE LA MALADIE DANS LE CADRE
DES PNEUMOPATHIES D'ORIGINE VEGETALE

CHAPITRE III - DIAGNOSTIC - EVOLUTION - TRAITEMENT

—



CHAPITRE I

PHYSIOPATHOGENIE

Le foin moisi est composé d'éléments complexes : particules végétales, moisissures, bactéries ainsi que des actinomycètes thermophiles.

Les particules végétales comme les spores d'actinomycètes dont la dimension est minime s'acheminent sans difficulté jusqu'aux bronchioles périphériques déterminant ainsi une réaction irritative à type de granulome par corps étrangers.

On admet avec Pepys que le fermier manipulant ce foin inhale 750 000 spores par minute. Un fait est certain : c'est l'inhalation d'actinomycètes thermophiles contenus dans le foin moisi qui provoque cette affection. L'inhalation de débris de foin naturel sec, même chez un sujet atteint, ne crée jamais les signes cliniques de cette pneumopathie.

Mais, en même temps, les actinomycètes agissent en qualité d'antigènes et provoquent l'apparition d'anticorps caractéristiques. Cet antigène est un polypeptide riche en hydrates de carbone, à charge négative à l'électrophorèse.

Il est susceptible de provoquer chez les animaux de la ferme, exposés au foin moisi, les mêmes effets que chez l'homme : c'est le "fog-fever" des vaches décrites par JENKINS et PEPYS.

Les conflits antigène-anticorps se traduisent anatomiquement par

un granulome épithélioïde très voisin de celui de la sarcoïdose (mais strictement limité au parenchyme pulmonaire) et qui ressemble également à celui que l'on peut observer au cours de l'inhalation de certains composés organiques. C'est le "snuff-granuloma" des auteurs anglo-saxons, chez les sujets atteints de diabète insipide et traités avec de la poudre de post-hypophyse par voie nasale.

Biologiquement, il s'agit d'un phénomène immunologique dont la classification est encore discutée.

Il ne semble pas que ce soit la réaction d'hypersensibilité précoce (type I, classification Gell et Coombs) comme dans l'asthme, étant donné l'absence d'anticorps, type reagine, détectés par les tests cutanés ainsi que l'apparition semi-retardée des symptômes.

De même, une allergie, type IV, (tuberculinique) est également peu vraisemblable, car les tests cutanés sont toujours négatifs même tardivement.

Une réaction de type, phénomène d'Arthus, classe III, serait l'hypothèse la plus séduisante : Pepys, Randkin, Seal, Barrowcliff. Les arguments en faveur de cette hypothèse sont les suivants :

1 - Notion d'exposition au foin moisi avant l'apparition des symptômes cliniques. Ce foin moisi représente un matériel antigénique qui, réalisé artificiellement, peut lui aussi provoquer une nouvelle attaque.

2 - L'intervalle de temps entre l'exposition naturelle à l'antigène aussi bien que dans les attaques provoquées artificiellement, et l'apparition des symptômes, est court de six heures environ, ce qui est comparable au temps demandé par une réaction d'Arthus pour se développer.

3 - Les précipitines du sérum sont nécessaires pour une réaction Arthus. Or, ces anticorps précipitines ont été montrés de façon répétée dans la majorité des cas du poumon de fermier. Une fois sensibilisé, le malade est susceptible de répéter des attaques pendant une longue période. Ceci est caractéristique du phénomène d'Arthus.

4 - Le tableau histologique observé dans le poumon (lésions vasculaires de notre cas n° II) est en harmonie avec l'histologie des réactions d'Arthus provoquées dans d'autres parties du corps chez l'animal.

5 - Le phénomène d'Arthus est sous la dépendance de la présence

d'un excès local d'antigène sur l'anticorps précipitant. Or, nous avons déjà dit que l'agriculteur travaillant dans une atmosphère contenant du foin moisi inhale un véritable aérosol de spores.

6 - Enfin, le phénomène d'Arthus est supprimé par les corticoïdes. L'amélioration clinique obtenue par la corticothérapie dans les cas aigus de poumon de fermier en est aussi une réponse frappante.

Mais, si on peut interpréter l'affection comme une réaction immunologique du tissu pulmonaire du type phénomène d'Arthus, on peut se demander si ce granulome n'est pas dû aussi à la présence de corps étrangers. En effet, la présence de corps végétaux, ou de matériel biréfringent, ainsi que la présence de cellules géantes, type Langhans, font penser qu'à la réaction immunologique s'ajoute une réaction à un corps étranger.

Actuellement, toutes les études, soit en immunofluorescence, soit en microscopie électronique, n'ont pas permis de retrouver au sein des lésions des spores d'actinomycètes. Ceci présente d'énormes difficultés, étant donné le nombre infime de chance que l'on a d'en découvrir sur une grille. D'autre part, les spores sont de très petite taille, de l'ordre du micron et se colorent très mal.

Malgré cela, la preuve définitive du rôle des actinomycètes dans l'étiologie de la maladie, a été apportée récemment par Wenzel et Emmanuel qui ont pu, à partir de fragments de parenchyme pulmonaire, provenant de deux malades en poussée aiguë, cultiver dans un cas, des colonies de *thermopolyspora polyspora* et dans un autre, de *micromonospora vulgaris*.

CHAPITRE II

NOSOLOGIE LE POUMON DE FERMIER DANS LE CADRE DES PNEUMOPATHIES D'ORIGINE VEGETALE

D'autres affections professionnelles observées en milieu agricole sont très voisines de la maladie du poumon de fermier et ont bénéficié des importantes acquisitions récentes la concernant.

I - PNEUMOPATHIES OBSERVEES EN MILIEU AGRICOLE -

1 - Il en est ainsi de la coniosporose observée par Towey en 1932 chez 33 écorceurs de tronc d'érable et récemment par Emanuel (1962). L'aspect clinique est absolument identique. La radiographie montre une réticulo-micro-nodulation et l'exploration fonctionnelle un syndrome restrictif pur. Dans la biopsie pulmonaire du malade d'Emanuel, on trouve une pneumonie intersticielle, granulomateuse avec des cellules géantes, des corps petits, ovales, semblables aux spores d'*histoplasma capsulatum* qui ont pu être identifiés avec les spores de "*coniosporium corticale*", moisissure spécifique existant entre le bois et l'écorce d'érable. Des cultures à partir du tissu pulmonaire ont permis de cultiver le champignon et expérimentalement chez le cobaye on a pu reproduire les lésions pulmonaires.

2 - Il en est de même de la maladie des champignonnistes observée par Bringhamst chez seize émigrants porto-ricains, utilisant un sol artificiel, enrichi d'engrais, pour la culture de champignons de couche.

Les manifestations cliniques sont sensiblement identiques. L'affection serait due à des actinomycètes thermophiles parasitant les poussières de champignons, mais ces actinomycètes n'ont pas encore été détectés de façon précise.

3 - La maladie des charençons du blé, des minotiers et grainetiers, secondaire à la manipulation de farine de blé, serait due à un champignon appelé le *Sitophilus granarius* (Pepys), source de l'antigène et des précipitines que l'on peut trouver dans le sérum des malades qui en sont atteints.

4 - La maladie des goûteurs de thé, décrite à Ceylan par Castellani qui en avait fait une candidose sur la seule constatation de *Candida* dans l'expectoration, semble devoir être, aujourd'hui, interprétée comme une affection du même type.

5 - Le poumon des Papous : Blackburn et Green ont décrit, récemment, une affection respiratoire chronique chez des populations indigènes du territoire des Papous de la Nouvelle Guinée.

Cette affection se caractérise par de la toux, des râles au niveau des poumons sans signes de bronchite, une diminution d'amplitude du thorax avec syndrome restrictif à l'exploration fonctionnelle, l'évolution se faisant vers les complications cardiaques. Elle est différente de l'asthme et l'administration d'un aérosol broncho-dilatateur n'amène aucune modification de la fonction respiratoire.

L'infection, le tabac ou la pollution atmosphérique ne semblent jouer aucun rôle dans la pathogénie de cette affection qui serait plutôt due aux conditions de vie très particulières de ces indigènes qui vivent dans des huttes à toit de chaume, sans cheminée, ni fenêtre et avec des portes basses. Ces toits sont faits d'herbes et de racines sèches ; au cours de la nuit, les indigènes qui dorment autour du feu central inhalent ainsi une grande quantité de fumée, mais aussi de poussière végétale et fongique, suffisante pour les sensibiliser et provoquer une réaction interstielle pulmonaire. D'ailleurs, utilisant les techniques de Pepys, les auteurs ont montré que des extraits des matériaux du toit venant des huttes, mis en présence du sérum du malade, entraînent la formation d'arcs de précipitation.

Bien qu'il ne s'agisse pas, à proprement parler, d'une affection professionnelle, il nous a paru intéressant de la classer dans notre étude, parce qu'elle prouve une nouvelle fois que les inhalations de poussière végétale procèdent, presque toutes, du même mécanisme.

II - PNEUMOPATHIES OBSERVEES EN MILIEU INDUSTRIEL -

1 - La Bagasse :

C'est l'affection caractérisée par l'inhalation de Bagasse, c'est-à-dire du résidu fibreux de la canne à sucre après expression du jus sucré.

Utilisée autrefois comme combustible, la bagasse est maintenant traitée en milieu industriel pour fabriquer du papier, des panneaux isolants, des explosifs, des engrais, des tourteaux.

Ce produit est fait surtout de fibres de cellulose, mais contient 2 % de protéines et 5 à 7 % de silice amorphe. La majeure partie des particules de quartz mesure de un à trente microns et ne peut donc donner de silicose. Par contre, on dénombre 240 000 000 de spores fongiques de divers aspects par gramme de matière, ainsi que de nombreuses bactéries. Le produit est très pulvérulent.

Les premiers cas cliniques ont été décrits en 1941 par Janneson et Hopkins en Louisiane.

Cliniquement, l'affection s'observe chez des hommes de 20 à 45 ans après quelques semaines d'exposition et se caractérise par le même type de symptômes : dyspnée d'effort, expectoration, fièvre, image radiologique micro-nodulaire ou broncho-pneumonique, troubles de la perméabilité alvéolo-capillaire, évolution vers la régression spontanée ou, au contraire, vers les signes de défaillance ventriculaire droite.

L'anatomie pathologique montre l'existence d'un granulome interstitiel diffus giganto-cellulaire avec particules biréfringents, reproduits expérimentalement par l'inhalation de poussière de bagasse.

Comme dans le poumon de fermier, on a découvert dans le sérum des malades atteints, des précipitines contre les extraits de bagasse. Signalons que Pepys a découvert chez quelques-uns de ces ouvriers l'existence d'arcs antithermopolyspora polyspora. Ainsi, on s'oriente actuellement pour expliquer cette maladie vers une pathogénie immunologique exactement calquée sur la maladie du Poumon de Fermier.

2 - La subérose :

Décrite en 1954 par Lopo De Carvalho au Portugal et Da Silva

Horta à Barcelone est due à l'inhalation de particules de liège en milieu industriel.

L'affection se rencontre dans les usines de transformation du liège en bouchons, disques, plaques isolantes, etc.

On possède peu de documents anatomo-pathologiques ou biologiques sur cette affection qui semble toutefois se rapprocher, par de nombreux caractères, des autres pneumopathies végétales type bagassose.

3 - La maladie des bois exotiques :

Les poussières de sciure de bois, en particulier de certains bois exotiques (Iroko, Avodiré, Doussié) sont susceptibles de provoquer des pneumopathies professionnelles de même type. Boucher et, plus récemment, Jean Miquèrès, ont rapporté des cas de miliaire chronique avec, histologiquement, réaction granulomateuse du type corps étrangers, chez des ouvriers menuisiers utilisant des bois exotiques.

4 - Les ouvriers du café :

Les ouvriers des plantations de café ou les travailleurs industriels sont eux aussi atteints du même type d'affection respiratoire.

Pepys, Longbottom et Jenkins ont mis en évidence, dans de tels cas, l'existence de précipitines contre les poussières de café.

5 - La byssinose :

Due à l'inhalation de poussières de coton, de lin, de chanvre (pour ces dernières poussières, on utilise le terme de canabiose) doit être classée à part.

Son tableau clinique et biologique la fait rentrer dans le cadre des pneumoconioses végétales ou des allergies professionnelles.

CONCLUSION :

Ainsi, ces pneumopathies professionnelles d'origine végétale, nombreuses et à première vue si différentes reconnaissent, pour la plupart, un mécanisme commun et peuvent être considérées comme une réaction d'hypersensibilité du parenchyme pulmonaire à des agresseurs variés.

Par conséquent, des investigations immunologiques systématiques (recherche de précipitines) doivent être, aujourd'hui, de règle dans l'étude de toute pneumopathie végétale.

D'ailleurs, les poussières elles-mêmes, apparemment très variées, qu'elles soient d'origine végétale pure ou d'origine fongique, possèdent un pouvoir antigénique commun. Il existe, en effet, entre les divers antigènes, des réactions croisées fréquentes et leur séparation chimique déjà réalisée dans le cas du poumon de fermier, permet de localiser la fraction active de la molécule et laisse entrevoir l'orientation future des recherches.

Le poumon de fermier où l'on trouve le plus grand nombre d'anticorps précipitants et d'antigènes, reste l'exemple typique de ces affections qui constituent une entité anatomo-bio-clinique indiscutable.

Elles devraient faire l'objet d'une prophylaxie sévère et de mesures législatives de réparation, qu'il conviendrait d'unifier dans tous les pays.

CHAPITRE III

DIAGNOSTIC . EVOLUTION . TRAITEMENT

1 - LE DIAGNOSTIC -

Les critères diagnostiques de la maladie reposent essentiellement sur deux techniques :

- la biopsie chirurgicale,
- la mise en évidence de précipitines sériques spécifiques de la maladie.

Nous nous sommes longuement étendus sur les résultats de la biopsie pulmonaire qui révèle les caractéristiques anatomiques de la maladie, bien définies par Dickie et Rankin, sous le terme de pneumonie intersti*c*ielle granulomateuse aiguë.

L'étude immunologique du sérum montre l'existence d'anticorps spécifiques anti-foin moisi, pouvant être détectés par précipitation, en double diffusion, sur gélose selon la technique d'Ouchterlony, ou mieux encore, par immunoélectrophorèse selon Grabar. Ces précipitines correspondent à des antigènes que Pepys appelle F.L.H. (Farmer's lung hay).

Par ailleurs, l'étude mycologique du foin moisi montre qu'à côté des particules végétales et des moisissures du type *Candida albicans*, il existe des micro-organismes : actinomycètes thermophiles dont le plus important sur le plan antigénique est le *thermopolyspora polyspora*. Ces actinomycètes sont de plus en plus nombreux au fur et à mesure que le foin

s'échauffe et que le pH s'élève de 6 à 7, ils ne poussent pas sur le foin ordinaire, ils n'apparaissent que si le foin a été traité par l'ammoniaque ou souillé par des moisissures. D'autres espèces d'ailleurs sont isolées de ce foin : *micromonospora vulgaris*, *streptomyces violacéus*, *thermo-actinomyces vulgaris*, *thermo-actinomyces glaucus*, *micro-monospora chalcea*, *micro-monospora melanospora* (Biguet-Voisin).

Mais, à l'immunoélectrophorèse, l'antigène *thermopolyspora polyspora*, inhibe totalement les anticorps F.L.H. du foin moisi. Comme ces anticorps existent dans presque tous les sérums des sujets atteints de poumon de fermier (89 % des cas pour Pepys), on peut admettre qu'ils sont pratiquement spécifiques de l'antigène *Thermopolyspora polyspora*.

Par conséquent, comme en matière d'aspergillose pulmonaire, le diagnostic repose sur la constatation d'arcs de précipitation lorsqu'on met le sérum du malade au contact de l'antigène à l'immunoélectrophorèse. On peut ainsi noter un, deux ou trois arcs de précipitation que l'on désigne suivant leur position par les lettres A, B ou C (A et B correspondant à l'antigène *Thermopolyspora polyspora*, C pouvant être provoqué par d'autres actinomycètes). D'ailleurs Kobayashi et ses collaborateurs, en préparant l'antigène par l'acide trichloracétique, arrivent à séparer les fractions A et B de la fraction C (toutes ces fractions provoquent chez le fermier malade, par inhalation, des réactions pulmonaires typiques).

Il existerait une corrélation entre le nombre d'arcs de précipitation et l'intensité des manifestations cliniques (ce nombre étant d'autant plus élevé que les signes cliniques sont plus nets et que l'exposition aux poussières est plus massive).

Il faut savoir toutefois que les stigmates immunologiques sont une condition nécessaire mais non suffisante au diagnostic, car il peut exister des signes cliniques évidents et authentiques de la maladie, sans preuve sérologique et à l'inverse, on peut voir chez des fermiers, non malades, mais manipulant le foin, des arcs de précipitation à *thermopolyspora*. On peut se demander d'ailleurs si ces sujets sont simplement porteurs de stigmates humoraux ou s'ils présentent une forme inapparente de la maladie. En effet, un grand nombre de problèmes restent encore à résoudre en matière de diagnostic immunologique, mais l'immunoélectrophorèse constitue aujourd'hui étant donné sa facilité et sa relative spécificité un examen indispensable au diagnostic, même s'il n'est pas pathognomonique de l'affection.

2 - LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL -

A la phase aiguë, c'est surtout l'asthme qu'il convient d'éliminer en premier lieu.

La symptomatologie de l'asthme en milieu rural ne diffère en rien de celle observée couramment. Par contre, l'enquête étiologique et les tests cutanés permettent parfois de retrouver un ou plusieurs allergènes responsables (pollen, squames d'animaux, plumes, moisissures ou accessoirement poussières). Par ailleurs, outre les éosinophiles, dans le sang et l'expectoration, on trouve chez cet asthmatique une réduction des volumes et surtout des débits expiratoires à la spirométrie. Le test à l'acétylcholine est nettement positif.

Il apparaît donc relativement aisé de différencier l'asthme, avec son bronchospasme immédiat, du poumon du fermier où les lésions sont parenchymateuses, péri-bronchiques et interstitielles.

En fait, les deux affections peuvent coexister chez le même malade. D'autre part, elles peuvent évoluer, toutes deux, vers une insuffisance respiratoire chronique, sans qu'on puisse alors en déterminer l'origine.

Enfin, la régression des symptômes sous corticothérapie ne peut, en aucun cas, constituer un élément de diagnostic, puisqu'on l'observe dans les deux cas.

Par contre, il est plus facile de distinguer le poumon de fermier de la pneumopathie des silos. Celle-ci est une pneumopathie toxique, décrite en 1956 par Lowry et Schman et plus récemment par Moskowitz, à type d'oedème aigu pulmonaire massif avec bronchiolite oblitérante due à l'inhalation de NO₂. L'affection survient quelques heures à une semaine après le remplissage du silo, le cultivateur qui y a pénétré au moment de la fermentation ne voit apparaître les symptômes que deux ou trois semaines après, mais l'évolution est très grave et souvent fatale par asphyxie. Sur la radiographie, il existe des opacités floconneuses, bilatérales. Les formes latentes, mineures par exposition brève et faible, seraient assez fréquentes, détectées seulement par des opacités macro-nodulaires radiologiques, persistant plusieurs semaines.

Les conditions étiologiques de la maladie des chargeurs de silo sont donc totalement différentes de celles observées dans le poumon de fermier ou, c'est au contraire, lors du nettoyage du silo que se déclenche après un délai de 6 à 12 heures l'épisode de fièvre et de dyspnée.

Dans la forme chronique de la maladie, se pose le diagnostic des miliaires. La tuberculose miliaire est la première affection à éliminer et, nous l'avons vu, les lésions histologiques pulmonaires sont très voisines de même que le tableau clinique et radiologique. L'absence de BK, la négativité des réactions tuberculiniques, la régression, souvent spontanée sous la seule influence du repos et de l'éloignement de la ferme permettent en général d'éliminer ce diagnostic.

Par contre, il est plus difficile d'éliminer la sarcoïdose, qui elle aussi s'accompagne de tuberculino-réactions négatives. Toutefois, la recherche d'adénopathies médiastinales, d'autres localisations de la maladie, les biopsies ganglionnaires ou bronchiques peuvent en général trancher le problème.

Les diagnostics de microlithiase alvéolaire ou de protéinose alvéolaire sont exceptionnels. Il a été observé dans le Service de Pneumophtisiologie du Professeur MOLINA, chez une cultivatrice, un cas de microlithiase alvéolaire, qui a fait penser à la maladie du poumon de fermier, mais la biopsie pulmonaire redressa le diagnostic, les recherches immunoélectrophorétiques avaient d'ailleurs été négatives.

Mais, surtout, le grand problème qui se pose chez ces sujets insuffisants respiratoires, porteurs d'opacités micro-nodulaires, est le diagnostic de fibrose pulmonaire intersticielle diffuse. Emanuel, Wenzl, Dickie, Rankin, Voisin et Biguet ont rapporté des cas de fibrose pulmonaire intersticielle authentique dus à la maladie du poumon de fermier ; c'est dont là une des étiologies qu'il faut retenir chez les agriculteurs en présence d'un tableau de fibrose pulmonaire apparemment primitive, non pas tant dans les formes aiguës du type Hamann-Rich qui sont en général fulminantes, mais plutôt dans les formes dites chroniques décrites par Scadding, Levington, Sors, qui s'accompagnent d'un tableau clinique, radiologique et fonctionnel sensiblement identique. La biopsie pulmonaire est utile dans certains cas, mais, nous l'avons vu, l'histologiste lui-même est parfois dans l'impossibilité, en présence de lésions non spécifiques, de préciser un diagnostic en dehors de celui de granulomatose diffuse dont on connaît les multiples étiologies. C'est donc là encore, comme le plus souvent en pathologie, la conjonction de données étiologiques, cliniques, biologiques et évolutives qui permettront d'affirmer la maladie de poumon de fermier.

3 - EVOLUTION -

Le Poumon de Fermier est-il d'évolution bénigne ? Il semble que l'on puisse répondre par l'affirmative à cette question, à condition toutefois de faire quelques réserves.

En ce qui concerne la phase aiguë qui est la plus connue et dont le tableau clinique et fonctionnel est bien individualisé, on peut affirmer que l'on obtient la régression en quelques semaines grâce à un traitement bien conduit.

Ce traitement comportera la corticothérapie qui fait régresser les signes cliniques et atténue les signes radiologiques. On y associera avec profit des antibiotiques en cas de surinfection. Les antimycotiques ont été peu utilisés et ne semblent pas très efficaces.

Dans plus de la moitié des cas, l'évolution se fait vers le retour à la normale. Chez un tiers des malades, il persiste tout de même une légère déficience respiratoire et dans un cas sur dix, environ une insuffisance respiratoire sévère.

Il semble actuellement que le pronostic puisse être amélioré par une corticothérapie prolongée.

Les formes chroniques, quant à elles, sont beaucoup plus fréquentes qu'on ne le soupçonnait. Il faut savoir y penser devant un agriculteur présentant une dyspnée ou à plus forte raison une insuffisance respiratoire chronique.

Les auteurs anglais HAPKE et SEAL étudiant 245 malades ont montré la non spécificité des images radiologiques au stade chronique. Ces images sont de trois ordres :

- fibrose pulmonaire,
- emphyème bulleux et même emphyème isolé.

Les aspects fonctionnels sont aussi trompeurs. Notons qu'il existe fréquemment un syndrome obstructif, c'est dire tout l'intérêt de la sérologie devant un tableau de fibrose pulmonaire comme le prouve notre cas n° III.

Cinquante malades souffrant de poumon de fermier ont été suivis pendant une période s'étendant de trois à six ans par Dickie et Rankin. Cinq sujets sont décédés durant la période d'observation ou au cours des quelques mois qui ont suivi leur dernier examen, le taux de mortalité étant de dix pour cent. Treize des 44 malades chez lesquels le diagnostic avait été posé sans qu'il y ait eu d'affection pulmonaire préalable montraient des signes de dyspnée au cours d'un exercice léger ou modéré.

L'image radiologique de ces malades était une fibrose diffuse.

Les signes fonctionnels consistaient en une diminution régulière de la capacité de diffusion.

Les auteurs ont insisté sur l'observation physiologique de ces malades.

Ils ont mis l'accent sur la nécessité du traitement prophylactique. Ce traitement consiste à éloigner le patient de l'atmosphère contaminante.

4 - TRAITEMENT -

En dehors du traitement médical que nous avons déjà cité, le seul traitement valable est évidemment prophylactique.

On a proposé l'assèchement du foin ou, dans certaines conditions, son arrosage avant toute manipulation ainsi que le port d'un masque au moment des travaux agricoles.

Il est bien certain que ces procédés sont particulièrement difficiles à appliquer en France où l'exploitation agricole, surtout dans les régions de moyenne et haute altitude, a un caractère familial. Dans ces petites exploitations d'une vingtaine d'hectares, parfois moins, les meilleures mesures préventives semblent être d'une part le bottelage du foin en bottes de moyenne densité, ce qui permet la poursuite du séchage en grange et diminue considérablement les travaux de manutention. La botte de trente kilos représente en effet la portion journalière de fourrage donnée à une vache en lactation.

Un autre procédé semble encore plus intéressant surtout durant les étés pluvieux. C'est l'ensilage du fourrage vert. Mais ceci demande la construction d'un silo dont le prix de revient est encore trop onéreux pour la majorité de ces exploitations.

Quoiqu'il en soit, les problèmes médico-légaux que soulève cette maladie ne doivent pas être négligés.

La maladie du Poumon de Fermier est déjà reconnue comme maladie professionnelle en Grande-Bretagne depuis 1965. Elle doit être connue de tous les praticiens exerçant en milieu rural, de même que des pneumologues et des médecins légistes qui doivent prévoir, surtout dans les régions agricoles défavorisées, des mesures de prévention et de réparation de la maladie.

CONCLUSIONS

Après une introduction soulignant l'intérêt de l'étude de l'affection du Poumon de Fermier, nous avons tracé un bref aperçu des notions épidémiologiques, climatologiques et cliniques.

Puis nous rapportons trois observations cliniques de l'affection comportant chacune une étude anatomo-pathologique, biopsie pulmonaire ou autopsie.

Les deux premières observations étudient la forme aiguë de la maladie et la troisième l'évolution de la forme chronique qui se présente sous l'aspect d'une fibrose intersticielle diffuse évoluant vers l'insuffisance cardio-respiratoire.

La spécificité des lésions anatomo-pathologiques est étudiée ensuite, ainsi que les acquisitions récentes de la microscopie électronique. S'ajoutant à l'étude histologique classique, le microscope électronique a précisé certains aspects particuliers du granulome ainsi que la mise en évidence des souches d'actinomycètes responsables de la maladie. Ceci ouvre des perspectives intéressantes sur l'étude des corrélations entre les diverses souches d'actinomycètes et les précipitines.

Après une étude immunologique et physiopathogénique, un chapitre nosologique essaie de placer la maladie dans le cadre des pneumopathies d'origine végétale.

Enfin, l'auteur insiste sur la nécessité d'éloigner le malade de l'atmosphère contaminante, ainsi que les mesures préventives à adopter

Il semble que l'on doive considérer désormais cette affection comme maladie professionnelle.

Vu le 26 décembre 1968

Pr le Doyen

L'Assesseur,

M. COULET

Vu le 24 décembre 1968

Le Président de Thèse

C. MOLINA

Vu et permis d'imprimer

N° M4/69

Le 25 janvier 1969

Le Doyen

G. MEYNIEL

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ANDERSON A.E. - FORAKER A.G. -
Morphological aspects of interstitial pulmonary fibrosis.
Arch. Path. 1960, 70, 79.
- 2 - BALDUS W.P. - PETER J.B. -
Farmer's lung : report of two cases. New Engl. J. Med., 1960, 262.
- 3 - BALDWIN E. - COURNAND A. - RICHARDS D.W. -
Pulmonary insufficiency Methods of analysis, physiologic classification, standard values in normal subjects. Medicine, 1948, 27, 243.
- 4 - BARBEE R.A. - RANKIN J. - DICKIE H.A. -
The pathology of specific glycopeptide antigens in farmer's lung.
Proc. Soc. exp. Biologic Med., 1965, 118, 546.
- 5 - BARBEE R.A. - CALLIES Q. - DICKIE H.A. - RANKIN J. -
The long term prognosis in farmer's lung. Amer. Rev. of Respiratory Disease. Vol. 97, 1968 p. 223.
- 6 - BARROWCLIFF D.F. - ARBLASTER P.G. -
Farmer's lung. A study of an early acute fatal case. Thorax. Vol. 23, n° 5, sept. 68, p. 490.
- 7 - BATES D.V. -
Unusuals forms of emphysema. Amer Rev. Resp. Dis., 1959, 80
Supplément p. 172.

- 8 - BEGG - WHITEFORD -
Vet. Rev., 1948 60 135.
- 9 - BERNARD-GRIFFITHS C. - CHAMPEIX J. - BALDINI A. -
Asthme professionnel par contact avec des moisissures. Arch. Mal. Prof., 1957, 18, 272.
- 10 - BIGUET J. - WALBAUM-S-TRAM. - VANKY P. -
Le poumon du fermier. Etude préliminaire sur la structure antigénique des actinomycètes responsables. Considérations sur le diagnostic de l'affection par immunodiffusion. Rev. de Path. comparée, 1968 - 3.
- 11 - BISHOP J. - MELNICK S. - RAINE J. -
Farmer's lung. Studies of pulmonary fonction and aetiology. Quart. J. Med., 1963, 32, 257.
- 12 - BONSTEIN H. -
Le poumon de fermier - Rev. Med. de la Suisse Romande, 1966, 86, p. 468.
- 13 - BRINGHURST L.S. - BYRNE R.N. - GERSHON COHEN J. -
Respiratory disease of mushroom workers : Farmer's lung. J. Amer. Med. Ass., 1959, 71, p. 15.
- 14 - BRITISH -
Tuberculosis association. Conférence annuelle Oxford 1962. Farmer's lung. Rev. Tuverc. 1962, 43 - 330.
- 15 - CAMPBELL J.M. -
Acute symptoms following work with hay. Brit. Med. J., 1932 - 2 - 1143.
- 16 - CARDIS F. -
Farmer's lung. Rev. Med. Suisse Romande., 1966, 86, 456.
- 17 - CHARPIN J. - OHRESSER P. - BOUTIN C. - GRANGAUD P. -
Etude lors d'une série de bronchoscopies de la flore fungique des bronches. Rev. Tuberc., 1964 - 28 - 433.
- 18 - CIBA SYMPOSIUM -
Terminology, definitions, and classification of chronic emphysema and related conditions. Thorax, 1959 - 14 - 286.

- 19 - COLP C. - COPPOLA A. - BUCHBERG A.S. -
Diffuse emphysema as a result of non-obstructive interstitial pulmonary disease. Amer. Rev. Respir. Dis. 1967 - 96 - 788.
- 20 - COMROE J.H. - FOWLER W.S. -
Lung function studies. Detection of uneven alveolar ventilation during a single breath of oxygen. Amer. J. Med., 1951, 10, 408.
- 21 - COOPER I.A. - GREENAWAY I.M. -
Farmer's lung a case report. Med. J. Australia, 19-L 2 980.
- 22 - CORBAZ R. - GREGORY P.H. - LACEY M.E. -
Thermophilic and mesophilic actinomycetes in mouldy hay. J. Gen. Microb., 1963 32 449.
- 23 - CULLEN J.H. - KATZ H.I. - KAEMMERLEN J.T. -
Chronic diffuse pulmonary infiltration and airway obstruction. Amer. Rev. Resp. Dis., 1965 - 92 - 775.
- 24 - DALE E. - VANWORMER -
Madison Wisconsin. Farmer's lung. Arch. Environ Health, 1965 - 10 1 - 71.
- 25 - DARLING R.C. - COURNAND A. - RICHARDS D.W. -
Studies on intrapulmonary mixture of gases. An open circuit method for measuring, residual air. J. Clin. Invest., 1940 - 19 - 609.
- 26 - DELAGE J. - MOLINA C. - CHEMINAT J.C. - FONCK-CUSSAC Y. -
Les granulomes pulmonaires diffus exogènes. Sem. des Hôp. Mars 1968 - 30 - 854.
- 26 bis - DELAGE J. - MOLINA C. - FONCK - AIACHE J.N. -
Essai d'identification ultra structurale des actinomycètes thermophiles et son application au diagnostic de la maladie du Poumon de Fermier. VI^e Journées d'Actualités Pneumo-Phthysiologiques, Clermont-Ferrand, 23-24 novembre 1968.
- 27 - DELANEY L.T. - SCHMIDT H.W. - STROEBEL C.P. -
Silo - filler's disease. Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin., 1956 - 31 - 189.
- 28 - DICKIE H.A. - RANKIN J. -
Farmer's lung : an acute granulomatous interstitial pneumonitis occurring in agricultural workers. J. Amer. Med. Ass. 1958, 167, 1069.

- 29 - DOLL R. - BRADFORD A. -
Smoking and carcinoma of the lung : preliminary report. Brit. Med. J., 1950 - 2 - 739.
- 30 - DUNCAN J.T. -
Survey on fungous disease in great britain : Results from. First Eighteen Months. Brit. Med. J., 1945 - 2 - 715.
- 31 - EDERT F. -
Le poumon de fermier, connaissances actuelles sur la maladie. Thèse Nancy, 1966.
- 32 - EDITORIAL -
Dangerous dusts and furtive fumes, "new" and resurected. J.A.M.A. 1960 - 174 - 1320.
- 33 - EMANUEL D.A. - LAWTON B.R. - WENZEL F.J. -
Maple-back disease : pneumonitis due to coniosporium corticale. New. Engl. J. Med., 1962 - 266 - 333.
- 34 - EMANUEL D.A. - WENZEL F.J. - BOWERMAN C.I. - LAWTON B.R. -
Farmer's lung clinical pathologic and immunologic study of twenty four patients. Amer. J. Med., 1964 - 37 - 392.
- 35 - EVEN R. -
Le poumon des batteurs en grange. Rev. Tuberc., 1947 - 2 - 355.
- 36 - FARMER'S LUNG -
Cmnd. 2403 - 1964 - H.M.S.O. London.
- 37 - FAWCITT R. -
Fungoid conditions of the lungs. Brit. J. Radiol., 1936, 9, 172.
- 38 - FAWCITT R. -
Occupational disease of the lungs in agricultural workers. Brit. J. Radiol., 1938 - 11 - 378.
- 39 - FESTENSTEIN G.M. - LACEY J. - SKIMMER F.A. - JENKINS P.A. - PEPYS J. -
Self reating of hay and grain in dewar flasks and the development of farmer's lung antigens. J. Gen. Microb., 1965 - 41 - 389.

- 40 - FRANK R.C. -
Farmer's lung. A form of pneumoconiosis due to organic dusts.
Amer. J. Roentg., 1958 - 79 - 189.
- 41 - FREDERICK J. - WENZEL B.S. - DEAN A. - EMANUEL M.D. -
Isolation of the causative agent of farmer's lung. Ann. of.
Allergy., 1964 - 22 - 533.
- 42 - FRY D.L. - STEAD W.W. - EBERT R.V. -
The measurement of intraesophageal pressure and its relation
ship to intrathoracic pressure. J.Lab.Clin.Med., 1952 - 40 - 664.
- 43 - FULLER C.J. -
Farmer's lung a review of present knowledge. Thorax, 1953, 8, 59.
- 44 - FULLER C.J. -
FUNGUS Diseases and their treatment. London, 1958, p. 138.
- 45 - FULLER C.J. -
Farmer's lung. Dis. Chest., 1962, 42, 176.
- 46 - GELL P. - COOMBS R. -
Clinical aspects of immunology. Blackwell Oxford, 1963, 317.
- 47 - GELL P. - HINDE I. -
Observations on the histology of the Arthus reaction and its relation
to other known types of skin hypersensitivity. Int. Arch.
Allergy, 1954 - 5 - 23.
- 48 - GERMUTH F.G. -
The biologic significance of experimentally induced allergic
granulomas. Amer. Rev. Resp. Dis., 1961, 84.
- 49 - GERNEZ-RIEUX C. - MARCHAND M. et coll. -
Bronchopneumopathies professionnelles. 1 vol. Masson 1961.
- 50 - GERNEZ-RIEUX C. - VOISIN C. - LEDUC M. -
Apport de la biopsie chirurgicale au diagnostic des pneumopathies
professionnelles. Poumon et coeur, 1962 - 18 - 723.
- 51 - GERNEZ-RIEUX C. - BIGUET P. - CAPRON A. - VOISIN C. - Melle ANDRIEU -
Etude de la flore mycologique des bronches par l'examen des
sécrétions bronchiques prélevées sous bronchoscopie chez 1120
malades de 1956 à 1964. Rev.Tuberc., 1964, 28, 439.

- 52 - GERNEZ-RIEUX C. - VOISIN C. - WALLAERT C. - ROUSSET P.A. -
Le poumon du fermier. Gaz. des Hôp., 1966, spécial 877.
- 53 - GERNEZ-RIEUX C. - MARCHAND M. - VOISIN C. - WALLAERT C. -
Les bronchopneumopathies professionnelles en dehors des pneumo-
conioses. Arch. Mal. Prof., 1966 - 27 - 183.
- 54 - GERVAIS P. -
Les accidents allergiques en agriculture. Rev. Prat., 1965 - 15 -
3841.
- 55 - GILBONS -
Med. Vet. Prat., 1962 - 43 - 34.
- 56 - GILSON J.C. - HUGH-JONES P. -
The measurement of the total lung volume and breathing capacity.
Clin. Sci., 1949 - 7 - 185.
- 57 - GOLGRABER M.D. - KIRSNER J.B. -
Granulomatous lesions expression of hypersensitive state experi-
mental study. Arch. Path., 1958, 66, 618.
- 58 - GRABAR P. - WILLIAMS C.A. -
Methode permettant l'étude conjuguée des protéines électrophoré-
tiques et immuno-chimiques d'un mélange de protéines. Application
au sérum sanguin. Biochim. Biophys. Acta. Amsterdam., 1953 - 10 -
193.
- 59 - GRAYSON R. -
Silage gas poisoning : nitrogen dioxide pneumonia, new disease
in agricultural workers - Ann. Intern. Med., 1956, 45, 393.
- 60 - GREGORY P.H. - BUNCE M.E. -
The microflora of hay - Acta Allergologica, 1961, 16, 74.
- 61 - GREGORY P.H. - LACEY M.E. -
Mycological examination of dust from mouldy hay associated with
farmer's lung disease. J. Gen. Microbiol., 1963, 30, 75.
- 62 - GREGORY P.H. - LACEY M.E. - FESTENSTEIN G. - SKINNER F.A. -
Microbial and biochemical changes during the moulding of hay.
J. Gen. Microb., 1963, 33 - 147.

- 63 - GREGORY P.H. - FESTENSTEIN G.N. - LACEY M.E. - SKINNER F.A. -
Farmer's lung disease : the developpement of antigen in moulding
hay. J. Gen. Microb., 1964, 36, 429.
- 64 - GROSS P. - WESTRICK M.L. - MERNY J.M. -
The pulmonary reponse to a protéinous dust. Arch. Indust.
Health., 1959 - 20 - 477.
- 65 - HAMMAN L. - RICH A. -
Bull. Johns Hopk. Hosp., 1944 - 74 - 177.
- 66 - HAPKE E.J. - SEAL R.M. - THOMAS G.O. -
Farmer's lung a clinical, radiographic, functional, and serolo-
gical correlation of acute and chronic stages. Thorax. 1968 -
23 - 451.
- 67 - HARGRAVE F.E. - PEPYS J. - LONGBOTTOM J.L. - WRAITH D.G. -
Birt breeder's (fancier's) lung. Lancet., 1966 - 1 - 445.
- 68 - HEARDE B.E. -
A pathological study of emphysema of the lungs with chronic
bronchitis. Ibid., 1958 - 13 - 136.
- 69 - HEPPLESTON A.G. -
The pathology of honey comb lung. Thorax, 1956 - 11 - 77.
- 70 - HEULLEY F. de REN G. - TAILLANDIER M. - PICARD L. -
Syndrome clinique et radiologique de "poumon de fermier" consécu-
tif à une fulguration sur une charrette de foin. Ann. Med. Leg.
1965 - 45 - 287.
- 71 - HIGGINS-ITT.
Tobacco smoking respiratory simptoms and ventilatory capacity.
Brit. Med. J., 1959 - 1 - 325.
- 72 - HINSHAW H.C. - GARLAND L.H. -
Diseases of the chest. Philadelphia Sauders, 1956, 241.
- 73 - HOER P.W. - HORBACH L. - SCHWEISFURTH R. -
Das Krankheitsbild der Farmerlunge und seine Beziehung zu den
Pilzinfektionen. Z. Klin. Med., 1965 - 158.

74 - HOFFMAN W. -

Thresher's disease. Schweiz Med. Woch., 1946, 76.

75 - HOREISI M. - SACH J. - TOMSIKOVA A. - MEBI A. -

A syndrome resembling farmer's lung in workers inhaling spores of aspergillus and penicillia moulds. Thorax, 1960 - 15 - 212.

76 - HUMPHREY J.H. -

The mechanism of Arthus reactions. The role of poly morphonuclear leucocytes and other factors in reversed passive Arthus reactions in rabbits. Brit. J. Exp. Path., 1955 - 36 - 268.

77 - HYMAN H.M. - ZELDOW B.J. -

A comparison of the cutaneous and mucosal Arthus reaction in the guinea pig and hamster. J. Immunol., 1963 - 5 - 459.

78 - JACKSON D. - YOM E. -

Pulmonary infiltration with eosinophilia report of two cases of farmer's lung. New. Engl. J. Med., 1961, 264, 1271.

79 - JENKINS P.A. - PEPYS J. -

Fog fever precipitine FLH Reaction to mouldy hay.
Vet. Rev., 1965, 77 - 464.

80 - JENKINS P.A. - PEPYS J. -

Fog fever and farmer's lung. Lancet, 1965, 2 - 7405.

81 - JOHNSON R.L. - SPICER W.S. - BISHOP J.M. -

Pulmonary capillary blood volume, flow and diffusing capacity during exercise. J. Appl. Physiol., 1960, 15, 893.

82 - JOHNSON R.L. - TAYLOR M.F. - LAWSON W.H. -

Maximal diffusing capacity of the lung for carbon monoxide.
J. Clin. Invest., 1965.

83 - JOUBARD H.-

Contribution à l'étude climatologique et hydrologique du bassin de Vic-sur-Cère. Thèse Clermont, 1964.

84 - KOBAYASHI M. - STAHRMAN M.A. - RANKIN J. - DICKIE H.A. -

Antigens in mouldy hay as the cause of farmer's lung. Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y., 1963, 113, 472.

- 85 - KORY R.C. - CALLAMAN R. - BOREN H.G. -
The veterans Administration. Army Cooperative study of pulmonary function. Clinical spirometry in normal men. Amer. J. Med., 1961 80 - 243.
- 86 - KUBASEK M. -
Farmer's lung as a mass outbreak. Cas. Lek Cesk., 1964, 103, 701.
- 87 - LABERGE D.E. - STAHMANN M.A. -
Antigens from moldy hay involved in farmer's lung. Proc. Soc. Exp. Biol., 1966, 121, 458.
- 88 - LABERGE D.E. - STAHMANN M.A. -
Antigens from thermopolyspora polyspora involved in farmer's lung. Proc. Soc. Exp. Biol., 1966, 121, 463.
- 89 - LAUBACH C. -
Farmer's lung : disease in Eastern Pennsylvania. N.Y. St-J. Med. 1965, 65, 3020.
- 90 - LEOPOLD J.G. - and GOUCH J. -
The contrilobular form of hypertonic emphysema and its relation to chronic bronchitis. Thorax, 1957, 12, 219.
- 90 bis - Anne LIGIER DE LAPRADE -
Le poumon de fermier. Thèse Clermont, 1967.
- 91 - LIEBOW A.A. - STEER A. - BILLINGSLEY J.G. -
Desquama-tive interstitial pneumonia. Amer. J. Med., 1965, 39, 363.
- 92 - LOPODE - CARVALHO -
Cancellia suberose. Un volume Lisbonne, 1959.
- 93 - LORANGE G. - LEGER R. - GELINAS MACKAY C. - MESSER M. -
Pneumonie interstiicielle granulomateuse du fermier. Union Med. Can., 1963 - 92 - 403.
- 94 - LOWRY T. - SCHUMAN L.M. -
Sillo filler's disease ; a syndrome caused by nitrogen. J. Amer Med. Ass., 1956 - 62 - 153.
- 95 - MARCHAND M. -
Pneumopathies professionnelles ; pneumoconioses dues à l'inhalation de poussières. Arch. Mal. Prof., 1957, 18 - 259.

- 96 - MARCHAND M. -
Pneumopathies par poussières végétales. Rev. Prat., 1958, 8, 1493.
- 97 - MARCHAND M. - BIGUET J. - VOISIN C. -
Sté Med. Prév. et d'Hyg., 2 mai 1966.
- 98 - MARLAND P. -
Le poumon du travailleur agricole. Poumon et Coeur, 1965, 21, 209.
- 99 - MARSHALL R. - DUBOIS A.B. -
The measurement of the viscous resistance of the lung tissues in normal man. Clin. Sci., 1956, 15, 161.
- 100 - MARSHALL R. -
The physical properties of the lungs in relation to the subdivisions of lung volume. Clin. Sci., 1957, 16, 507.
- 101 - MASSOUD A. - TAYLOR G. -
Byssinosis : antibody to cotton antigens in normal subjects and in cotton card-room workers. Lancet. 1964 - 2 - 607.
- 102 - MINISTRY OF PENSIONS AND NATIONAL INSURANCE -
Farmer's lung. A report by the
Industrial Injuries Advisory Council - H.M. SO. - London, 1964,
Cmd 2403.
- 103 - MICHEL -
Vet. Rev., 1954, 66, 38.
- 104 - MOLINA C. - MERCIER R. - TISSOT R. - CHEMINAT J.C. - PETIT R. -
Melle BRUN -
Le poumon de fermier à propos de cinq observations. Sem. Hop.
1965 - 42 - 2406.
- 105 - MOLINA C. - CHEMINAT J.C. - PETIT R. - Melle BRUN J. -
Le poumon de fermier. Clermont Médical - 1965, 221.
- 106 - MOLINA C. - DELAGE J. - MERCIER R. - GRAS H. - CHEMINAT J.C. -
Intérêt et limites de la biopsie pulmonaire dans le diagnostic
des miliaires chroniques. Sté Méd. Hop. Paris, 1965, 14, 1405.

- 107 - MOLINA J. - CHEMINAT J.C. - AIACHE J.M. - PASSEMARD N. -
Pneumopathies professionnelles d'origine végétale. Rev. du Prat.
1967 - Tome XVII n° 26 p. 3645.
- 108 - MOLINA C. - DELAGE J. - CHEMINAT J.C. - Melle BRUN -
Aspects biologiques de quelques cas de poumon de fermier. Journ.
Lilloises d'Allergie, 1965. Lille Médical, 1966, 11 - 838.
- 109 - MOLINA C. - CHEMINAT J.C. -
La maladie du Poumon de fermier. Rev. Prat., 1966 - 16 - 381.
- 110 - MOLINA C. - DELAGE J. - CHEMINAT J.C. - PASSEMARD N. - MARCHAND -
BIGUET J. - VOISIN -
Sté Méd. Prev. et d'Hyg., 2 mai 1966.
- 111 - MOLINA C. -
La maladie du poumon de fermier. Méd. et Hyg., 1966, 24, 557.
- 112 - MOLINA C. - CHEMINAT J.C. -
Le granulome du poumon de fermier. Journ. Act. Pneumophtisio.
Clermont-Fd, 1965. Le Poumon et le coeur, 1966, 3.
- 113 - MOLINA C. - DELAGE J. - CHEMINAT J.C. - PASSEMARD N. -
Le Poumon de fermier. Europa Medica, 1966 - 3 - 126.
El pumon de granjero. Rev. Clin. Espanola, 1966 - 102.
Die Farmer lunge Munchener. Med. Wocheschift, 1966 - 108.
- 114 - MOLINA C. - CHEMINAT J.C. - AIACHE J.M. -
La maladie du poumon de fermier. Rev. de Path. Comp., 1968,3,769.
- 115 - MOLINA C. -
Place de l'immunologie dans le diagnostic et le traitement des
maladies pulmonaires. Le Poumon et le coeur, 1968, 3.
- 115 bis - MOLINA C. - AIACHE J.M. - CHEMINAT J.C. -
Diagnostic immunologique des pneumopathies professionnelles
d'origine végétale. Le Poumon et le coeur, 1968 - 3.
- 116 - MURAY R. - DINGWALL - FORDYCE I. - CLAYTON Y.M. -
The farmer's lung. Brit. J. Industr. Med., 1957, 14, 105.
- 116 bis - NEEDHAM C.D. - ROGAN M.C. - MAC DONALD I. -
Normal standards for lung volumes, intrapulmonary gas-mixing,
and maximum breathing capacity. Thorax, 1954, 9, 313.

117 - NADEL J.A. -

Chairman San Francisco. Discussion : Mechanisms of infiltrative Lung Disease. Arch. Env. Health., 1965, 10 - 283.

118 - OGILVIE C.M. - FORSTER R.E. - BLAKEMORE W.S. - MORTON J.W. -

A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. J. Clin. Invest., 1957, 361.

119 - OUCHTERLONY O. -

Antigen-antibody reactions in gels. Acta Path. Microbiol. Scand. 1953 - 32 - 231.

120 - OVARY Z. -

Immediate reactions in the skin of experimental animals provoked by antibody antigen interaction. Progr. Allergy., 1958, 5 459.

121 - PAGE M.J. - HAWN C. -

Farmer's lung (report of a case with lung biopsy). Amer. Rev. Resp. Dis., 1963 - 87 - 576.

122 - PARISH W.E. -

The response normal and sensitized experimental animal to products of mouldy hay. Acta Allerg., 1961, 16, 71.

123 - PARISH W.E. -

Farmer's lung an immunological study of some antigenic components of mouldy foodstuffs. Thorax, 1963, 18, 83.

124 - PEPYS J. - RIDELL R.W. - CITRON K.M. - CLAYTON Y.M. -

Precipitines against extracts of hay and moulds in the serum of patients with farmer's lung, aspergillosis, asthma and sarcoidosis. Thorax, 1962, 17, 366.

125 - PEPYS J. - JENKINS P.A. - FESTENSTEIN G.N. - GREGORY P.H. -

LACEY M.E. - SKINNER -

Farmer's lung : thermophilic actinomycetes as a source of farmer's lung hay antigens. Lancet, 1963, 2, 607.

126 - PEPYS J. - LONGBOTTOM J.L. - JENKINS P.A. -

Etude immunologique des pneumoconioses provoquées par les poussières végétales chez l'homme. L'antigénité. 1 vol. Coll. Inst. Pasteur Flammarion Edit. Paris, 1963.

- 127 - PEPYS J. - LONGBOTTOM J.L. - JENKINS P.A. -
Vegetable dust pneumoconioses. Immunologic response to vegetable
dusts in their flora. Amer. Rev. Resp. Dis., 1964, 89, 842.
- 128 - PEPYS J. - LONGBOTTOM J.L. - JENKINS P.A. -
Les pneumoconioses par poussières végétales. Etude des antigènes
extraits des poussières végétales. Etude comparative du poumon
de fermier et de l'aspergillose pulmonaire. Lille Médical, 1964,
9 - 93.
- 129 - PEPYS J. - JENKINS P.A. -
Precipitine F.L.H. test in farmer's lung. Thorax, 1965, 20-21.
- 130 - PEPYS J. -
Les réactions pulmonaires dues à l'inhalation d'antigènes orga-
niques. Journ. Act. Pneumophtisio. de Clermont-Fd (1961).
Le poumon et le cœur, 1966 - 3 - 22.
- 131 - PEPYS J. -
Hypersensitivity to inhaled organic antigens. J. Acy. Coll.
Phvens., 1967, London 51 - 459.
- 132 - QUINLAN J.L. - HILTZ J.F. -
Farmer's lung (Bronchomycosis feniseccarum). Canad. Med. Ass.J. -
1959 - 80 - 261.
- 133 - RAMAZZINI B. -
De Morbus Artificum Diatriba, 1713.
- 134 - RANKIN J. - JAESCHKE W.H. - CALLIES Q.C. - DICKIE H.A. -
Farmer's lung : physiopathologic features of the acute inters-
titial granulomatous pneumonitis of agricultural workers.
Ann. Inter. Med., 1962 - 57 - 606.
- 135 - RANKIN J. - KOBAYASHI M. - BARBEE R.A. - DICKIE H.A. -
Agricultural dust and diffuse pulmonary fibrosis. Arch. Envir.
Health., 1965, 10 - 278.
- 136 - RANKIN J. - HEE J.B. - CHOSY L.W. -
The influence of age and smoking on pulmonary diffusing capacity
in healthy subjects. Med. Thorax, 1965 - 22 - 366.
- 137 - RANKIN J. - KOBAYASHI M. - BARBEE R.A. - DICKIE H.A. -
Pulmonary granulomatosis due to inhaled organic antigens.
Med. Clin. N. Amer., 1967, 51, 459.

- 138 - RATON D.-
Maladie des batteurs en grande. J. Franç. Méd. Chir. Thor.,
1951, 5 - 430.
- 139 - REED C.E. - SOSMAN A. - BARBEE R.A. -
Pigeons breeder's lung. A newly observed intersticiel pul-
monary disease. Jour. Amer. Med. Ass., 1965 - 193 - 261.
- 140 - RENARD J. - BERTRAND Y. - GARRY A. - PUVINEL B. - MEZARD F.-
Pneumothorax spontané révélateur d'un poumon de fermier.
Journ. Lill. Allergie, 1965 - Lille médical, 1966, 11, 842.
- 141 - RIBEYRE M. - DEGEORGE J. -
Poumon de fermier. Lyon médical, 1966 - 17 - 1161.
- 142 - RIDDELL R.W. - STEWART G.T.
Fungous Diseases and their treatment. Butterworth London, 1958.
- 143 - RIPE E. - PALMSTIERNA H. -
Mould allergy extract preparation of mould. Acta Allerg. 1963,
18 - 413.
- 144 - ROCHE L. - TOURAINE R.G. - TOLOT F. - MEGARD M. -
Le rôle de la profession dans l'étiologie de l'insuffisance
respiratoire chronique chez l'adulte. Arch. Mal. Prof. 1957,
18, 343.
- 145 - RONGIERES A. - PESLE G.D. -
Poumon du fermier. J. Franç. Méd. Chir. Thor. 1961, 15, 73.
- 146 - ROOS C. -
Contribution à l'étude de la maladie du poumon de fermier.
Thèse Strasbourg, 1967.
- 147 - SAINTE MARIE G. -
A paraffin embedding technique for studies employing immuno-
fluorescence. J. Histochem-Cytochem., 1962 - 10 - 250.
- 148 - SAKULA A. -
Mushroom worker's lung. Brit. Med. J., 1967 - 3 - 708.
- 149 - SALVAGGIO J.E. - BUECHNER H.A. - SEABURY J.H. - ARQUEMBOURG P.-
Bagassosis. Precipitins against extracts of crude bagasse in
the serum of patients with bagassosis. Ann. Int. Med. 1966,
64 - 748.

- 150 - SCADDING J.G. -
Antigen antibody reactions in broncho pulmonary disease.
J. Roy. Coll. Phys. London, 1967 - 2 - 35.
- 151 - SCADDINS J.G. - MINSON K.F.W. -
Diffuse fibrosing alveolitis. Thorax, 1967, 22, 291.
- 152 - SEAL R.M.E. -
Farmer's lung. J. Clin. Path., 1960, 13, 274.
- 153 - SEAL R.M.E. - THOMAS G.D. - GRIFFITHS J.J. -
Farmer's lung. Proc. Soc. Med., 1963 - 56 - 272.
- 154 - SEAL R.M.E. - HAPKE E.J. - THOMAS G.O. -
The Pathology of the acute and chronic stages of Farmer's lung. Thorax, 1968, 23, 469.
- 155 - SOUCHERAY P. -
Farmer's lung : form of broncho pulmonary moniliiasis.
Minnesota Med., 1954, 37, 251.
- 156 - SPENCER H. -
Pathology of the lung. Un volume 1963 - Pergamon Press.
- 157 - SPENCER H. -
Interstitial pneumonia. Ann. Rev. Med., 1967, 18, 423.
- 158 - SPERANZA S. - SPINELLI I. -
Le bronchopneumopatie croniche aspecifiche negli agricoltori.
Valore dell elettroatriogramma. Rif. Med., 1963, 77, 400.
- 159 - STAINES F.H. -
The distribution of over a hundred cases of farmer's lung.
Brit. Ass. Allergist. London, 1961 - Acta Allerg., 1961, 16, 73.
- 160 - STAINES F.H. - FORMAN J.A.S. -
A survey of farmer's lung. J. Coll. Gen. Pract., 1961, 4, 351.
- 161 - STUDDERT T.C. -
Farmer's lung. Brit. M.J., 1953, 1 - 1305.
- 162 - TORNELL E. -
Threscher's lung : fungoid disease resembling tuberculosis or morbus of Schauman. Acta Med. Scand., 1946, 125, 191.

- 163 - TOTTEN R.S. - REID D.H. - DAVIS M.D. - MORANT J. -
Farmer's lung. Report of two cases in wich lung biopsies were
performed. Amer. J. of Med., 1958, 22, 803.
- 164 - TOURAINE R. -
Une observation de poumon de fermier. Poumon et coeur - 1962,
7 - 731.
- 165 - TOWEY J.W. - SWEANY H.C. - HUVON W.H. -
Severe bronchial asthma apparently due to fungous spores foun in
maple bark. J. Amer. Med. Ass., 1932 - 99 - 453.
- 166 - VANSLYKE D.D. - NEILL J.M. -
The determination of gases in blood and others solution by vacuum
extraction and manometric measurement. J. Biol. Chem., 1924, 61,
523.
- 167 - VAN WORMER D.E. -
Farmer's lung. Arch. Envir. Health., 1965, 10, 71.
- 168 - VAN ZANTHAWN C. -
Poumon de fermier. Un cas avec biopsie. Amer. Rev. Dia., 1963, 87,
576.
- 169 - VOGEL R.A. - THRASH A.M. -
Pine Pollen granuloma in animals. Amer. Rev. Besp. Dis., 1961,
84 - 81.
- 170 - VOISIN C. - BIGUET J. - TRAN VAN KY P. - JACOB M. -
Aspects allergologiques et immunologiques d'actualité au cours des
mycoses broncho-pulmonaires. Jour. Lill. d'allerg., 1965 - Lille
Médical, 1966, 11; 822.
- 171 - VOISIN C. - AERTS C. - WATTEL F. - GOSSELIN B. -
Faits expérimentaux sur la réponse pulmonaire à l'inhalation de moi-
sissures. Rev. de Path. Comp., 1958, 3, 796.
- 172 - WATKINS-PITCHFORD J. -
Farmer's lung a review. Brit. J. Indust. Méd., 1966, 23, 16.
- 173 - WEILL H. - BUECHNER H.A. - GONZALES E. - HEBERT S. -
Bagasossis : a study of Pulmonary function in twenty cases 1966.
Ann. Intern. Med., 1966, 64, 737.

- 174 - WENZEL F.J. - EMANUEL D.A. - LAWTON B.R. -MAGNIN G.E. -
Isolation of the causative agent of farmer's lung. Annals of Allergy, 1964, 22, 533.
- 175 - WENZEL F.J. - EMANUEL D.A. -
Experimental studies of farmer's lung. N.Y. St. J. Med., 1965, 65 - 3032.
- 176 - WILLIAMS D.I. - MULHALL P.P. -
Farmer's lung in Radnor and North Breconshire. Report of 10 cases. Brit. Med. J., 1956 - 2 - 1216.
- 177 - WILLIAMS J.V. -
Pulmonary function studies in patient with farmer's lung. Thorax, 1963, 18, 255.
- 178 - WILLIAMS J.V. -
Inhalation and skin tests with extracts of hay and fungi in patients with farmer's lung. Thorax, 1963, 18, 182.
- 179 - WILLIAMS J.V. - VILLIAMS D. -
"Residual bodies" in sarcoid and sarcoid-like granulomas. J. Clin. Path., 1967 - 20 - 574.
- 180 - WRIGHT - RANKIN J. - BALCHUM -
Mechanism of infiltrative lung disease. Arch. Envir. Health. 1965, 10, 283.
- 181 - ZETTERGREEN L. -
Thresher's lung. Experimental investigation. Upsal-Lük. Fören. Fürb., 1950, 55, 527.
- 182 - FARMER'S LUNG AGAIN -
Brit. Med. J., 11 mars 1961 - 727.

La maladie du Poumon des Fermiers. Film 1966, réalisé par la
Chaire de Clinique Pneumo-Phthisiologique. Clermont-Ferrand - Hôpital Sabourin. Professeur Claude MOLINA. Cinémathèque Thérapix.

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	page 1
<u>PREMIERE PARTIE</u>	
CHAPITRE I - Définition historique.....	page 4
CHAPITRE II - Caractéristiques épidémiologiques.....	page 5
CHAPITRE III - Climatologie régionale.....	page 7
CHAPITRE IV - Rappel clinique.....	page 9
<u>DEUXIEME PARTIE</u>	
Première observation - Poumon de Fermier récent.....	page 13
Deuxième observation - Poumon de Fermier associé à des lésions de fibrose pulmonaire.....	page 15
Troisième observation- Evolution d'un Poumon de Fermier vers l'insuffisance cardio- respiratoire.....	page 18
<u>TROISIEME PARTIE</u>	
CHAPITRE I - Spécificité des lésions anatomo- pathologiques.....	page 27
CHAPITRE II - Etude du granulome et identification des actinomycètes responsables de la maladie en microscopie électronique.....	page 33
CHAPITRE III - Immunologie.....	page 40
<u>QUATRIEME PARTIE</u>	
CHAPITRE I - Physiopathogénie.....	page 46
CHAPITRE II - Nosologie - Place de la maladie dans le cadre des pneumopathies d'origine végé- tale.....	page 49
CHAPITRE III - Diagnostic - Evolution - Traitement.....	page 54
<u>CONCLUSIONS</u>	page 60
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	page 1

